

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000699 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 498/10**,
A61K 31/438, A61P 29/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06880

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juni 2002 (21.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 020.4 25. Juni 2001 (25.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(71) Anmelder (nur für US): **HAURAND, Michael** [DE/DE];
Fuchspfad 18, 52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BUSCHMANN,**
Helmut, Heinrich [DE/ES]; Carrer Est, 24, E-08950
Esplugues de Llobregat (ES). **ENGLBERGER, Werner,**
Günter [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE).
GERMANN, Tieno [DE/DE]; Lindenstrasse 115, 52080
Aachen (DE). **HENNIES, Hagen-Heinrich** [DE/DE];

Eicherscheid 56, 52152 Simmerath (DE). **MAUL,**
Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen
(DE). **SUNDERMANN, Bernd** [DE/DE]; Oppenhoffallee
83-85, 52066 Aachen (DE). **HOLENZ, Jörg** [DE/DE];
Frankenberger Str. 8, 52066 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED 1-OXA-2,8-DIAZA-SPIRO[4,5]DEC-2-ENE DERIVATIVES AS MEDICAMENTS FOR THE
TREATMENT OF PAIN

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 1-OXA-2,8-DIAZA-SPIRO[4,5]DEC-2-EN-DERIVATE ALS ARZNEIMITTEL GEGEN
SCHMERZ

(57) Abstract: The invention relates to substituted 1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-ene derivatives of general formula (I), method
for production thereof, use thereof for production of medicaments and medicaments comprising said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-en-derivate der allgemeinen
Formel (I) sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend
diese Verbindungen.

WO 03/000699 A1

SUBSTITUIERTE 1-OXA-2,8-DIAZA-SPIRO[4,5]DEC-2-EN-DERIVATE ALS ARZNEIMITTEL
GEGEN SCHMERZ

Substituierte 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate, sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

10

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei

15 hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist. Dies zeigt sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

20

Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen

25 oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

30

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an membranständige Rezeptoren, die zur Familie der sogenannten G-Proteingekoppelten Rezeptoren gehören. Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung von Subtypen dieser Rezeptoren hat nun die Hoffnung geweckt, daß subtypenspezifische Opioide über ein

anderes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil als z.B. Morphin verfügen. Weitere pharmakologische Untersuchungen haben inzwischen die Existenz mehrerer Subtypen dieser Opioidrezeptoren (μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 und δ_2) wahrscheinlich gemacht.

5

Daneben gibt es weitere Rezeptoren und Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und Schmerzweiterleitung beteiligt sind, beispielsweise die sogenannte Batrachotoxin-(BTX-)Bindungsstelle (= Bindungsstelle 2) des Natriumkanals oder der NMDA-Ionenkanal, über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen durch Steuerung des Calcium-Ionenaustauschs zwischen neuronaler Zelle und ihrer Umgebung abläuft.

10

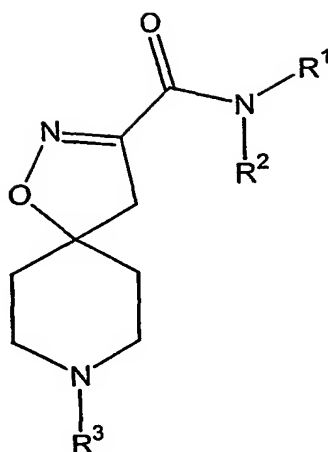
Der vorliegenden Erfindung liegt als eine Aufgabe zugrunde, analgetisch wirksame Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie – ggf. auch zur Therapie chronischer und neuropathischer Schmerzen – eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst nicht oder in geringerem Maße die Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation, hervorrufen.

15

20

Die Aufgabe wird durch die analgetisch wirksamen substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate der allgemeinen Formel (I)

3



I

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren,
insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
5 Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder
Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in
Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, oder
in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate;

10 worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-18} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl,
(C_{1-12} -Alkyl)- C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, (C_{1-12} -Alkyl)-Aryl,
Heterocyclyl, (C_{1-12} -Alkyl)-Heterocyclyl oder $NH-C(=O)$ -Aryl
bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht
15 H bedeutet,

oder

gemeinsam für $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q-$
mit m, n, p und q jeweils = 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, unter der
Maßgabe, daß $m+n \geq 1$ und $p+q \geq 1$, oder für $-CH_2-CH_2-C(-$
Aryl) $=CH-CH_2-$ stehen;

20

R^3 H, SO_2R^{12} oder COR^{13} bedeutet;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ und R^{11} unabhängig voneinander H, C_{1-10} -
Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, (C_{1-6} -

- Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R¹⁴ bedeuten;
- Y CR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷ oder O bedeutet;
- 5 R¹² und R¹³ unabhängig voneinander C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₁₀-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder NR¹⁸R¹⁹ bedeuten;
- R¹⁴ H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder OR²⁰ bedeutet;
- 10 R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R²¹ bedeuten;
- R¹⁷ H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder C(=O)R²² bedeutet;
- 15 R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten;
- R²⁰ H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 20 R²¹ H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder OR²³ bedeutet;
- 25 R²² H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl oder OR²⁴ bedeutet; und
- R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₀-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten;
- 30 gelöst.

Diese erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) haben sich als analgetisch wirksame Verbindungen erwiesen. Sie können an die BTX-Bindungsstelle des Natriumkanals binden bzw. sind NMDA-Antagonisten mit analgetischer Wirkung.

5

Die Begriffe "Alkyl", "C₁₋₁₈-Alkyl", "C₁₋₁₂-Alkyl", "C₁₋₁₀-Alkyl", "C₁₋₈-Alkyl", "C₁₋₆-Alkyl", "C₁₋₄-Alkyl", "C₁₋₃-Alkyl" bzw. "C₁₋₂-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt oder geradkettig sowie unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein können, mit (wie im Fall von C₁₋₁₈-Alkyl) 1 bis 18 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 oder 18) bzw. (wie im Fall von C₁₋₁₂-Alkyl) 1 bis 12 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12) bzw. (wie im Fall von C₁₋₁₀-Alkyl) 1 bis 10 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10) bzw. (wie im Fall von C₁₋₈-Alkyl) 1 bis 8 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8) bzw. (wie im Fall von C₁₋₆-Alkyl) 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) bzw. (wie im Fall von C₁₋₄-Alkyl) 1 bis 4 (d.h. 1, 2, 3 oder 4) bzw. (wie im Fall von C₁₋₃-Alkyl) 1 bis 3 (d.h. 1, 2 oder 3) bzw. (wie im Fall von C₁₋₂-Alkyl) 1 oder 2 C-Atomen, d.h. C₁₋₁₈-, C₁₋₁₂-, C₁₋₁₀-, C₁₋₈-, C₁₋₆-, C₁₋₄-, C₁₋₃- bzw. C₁₋₂-Alkanylen, C₂₋₁₈-, C₂₋₁₂-, C₂₋₁₀-, C₂₋₈-, C₂₋₆-, C₂₋₄-, C₂₋₃- bzw. C₂-Alkenylen und C₂₋₁₈-, C₂₋₁₂-, C₂₋₁₀-, C₂₋₈-, C₂₋₆-, C₂₋₄-, C₂₋₃- bzw. C₂-Alkinylen. Dabei weisen "Alkenylen" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinylen" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Dodecyl; Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

"C₃₋₁₀-Cycloalkyl" bzw. "C₃₋₈-Cycloalkyl" (bzw. "Cycloalkyl") bedeutet im Sinne dieser Erfindung cyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoff-Reste mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 bzw. 3, 4, 5, 6, 7 oder

8 C-Atomen, wobei jeder Rest unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert und ggf. benzokondensiert sein kann. Ferner kann es sich um ein bi-, tri- oder polycyclisches Ringsystem handeln. Beispielhaft steht Cycloalkyl für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptanyl und Cyclooctanyl sowie für Adamantyl und Bicyclo[3.1.1]heptan-3-yl.

Unter dem Ausdruck "Aryl" ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ein Rest zu verstehen, der aus der Gruppe, die Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl und Biphenyl umfaßt, ausgewählt ist und unsubstituiert oder einfach oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Bevorzugt ist Aryl ein unsubstituiertes oder einfach substituiertes oder mehrfach gleich oder verschieden substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl.

Der Ausdruck "Heterocyclyl" steht für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest, in dem mindestens ein Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, das/die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt ist/sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne dieser Erfindung sind monocyclische fünf-, sechs- oder siebengliedrige organische Reste mit 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen, bei dem/denen es sich um Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel handelt, und deren benzokondensierte Analoga. Eine Untergruppe der Heterocyclyl-Reste bilden die "Heteroaryl"-Reste, bei denen es sich um solche Heterocyclyle handelt, in denen der mindestens eine Cyclus, der das/die Heteroatom/e enthält, heteroaromatisch ist. Jeder Heteroaryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert vorliegen. Beispiele für Heterocyclyl-Reste im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Pyrrolidinyl,

Tetrahydrofuryl, 1,4-Dioxanyl, Piperidinyl, Piperazinyl und insbesondere Morpholinyl. Beispiele für Heteroaryl-Reste sind Pyrrolyl, Furanyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Isoxazolyl, Thieno[2,3-d]pyrimidinyl, Indolyl und Pyridinyl sowie deren
5 benzokondensierte Analoga. Alle diese Reste können jeweils unsubstituiert oder substituiert vorliegen.

Die Ausdrücke "(C₁₋₁₂-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl", "(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl", "(C₁₋₄-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl", "(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₁₀-Cycloalkyl", "(C₁₋₁₂-Alkyl)-Heterocyclyl", "(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl", "(C₁₋₄-Alkyl)-Heterocyclyl", "(C₁₋₃-Alkyl)-Heterocyclyl", "(C₁₋₁₂-Aryl)", "(C₁₋₆-Aryl)", "(C₁₋₄-Aryl)" und "(C₁₋₃-Aryl)" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocyclyl- bzw. Aryl-Rest über eine C₁₋₁₂-, C₁₋₆-, C₁₋₄- bzw. C₁₋₃-Alkyl-Gruppe an die mit ihm substituierte
10 Verbindung gebunden ist. Ein besonders bevorzugtes Beispiel für "Alkyl-Cycloalkyl" ist der Cyclopropylmethylrest.

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl", "Alkinyl" und "Cycloalkyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" - soweit der Ausdruck nicht an anderer Stelle der Beschreibung bzw. in den Ansprüchen definiert ist - im Sinne dieser Erfindung die einfache oder mehrfache Substitution von einem oder mehreren Wasserstoffatomen durch
20 beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N-Alkyl-N-Aryl, NO₂, OH, O-Alkyl, S-Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Alkyl-O-Alkyl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl, C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl, C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, Cycloalkyl, Aryl oder Heterocyclyl, wobei die mehrfache Substitution entweder an verschiedenen oder an
30 gleichen Atomen mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CCl-CH₂Cl. Die

Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist CF_3 als substituiertes Alkyl.

- 5 In Bezug auf "Aryl", "Heterocyclyl" sowie "Heteroaryl" versteht man im Sinne dieser Erfindung unter "substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache, Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Heterocyclyl" oder "Heteroaryl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder in den Ansprüchen definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, $-\text{CN}$, NH_2 , NH-Alkyl , NH-Aryl , NH-Alkyl-Aryl , NH-Heterocyclyl , N(Alkyl)_2 , N(Alkyl-Aryl)_2 , NO_2 , SH , S-Alkyl , OH , O-Alkyl , O-Cycloalkyl , O-Aryl , O-Alkyl-Aryl , O-Heterocyclyl , CHO , $\text{C(=O)C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, C(=O)Aryl , $\text{C(=O)-C}_{1-6}\text{-Alkyl-Aryl}$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{-Alkyl}$, $\text{CO}_2\text{-Alkyl-Aryl}$, C(=O)NH_2 , C(=O)NH-Alkyl , C(=O)NHAryl , $\text{C(=O)NH-Heterocyclyl}$, C(=O)N(Alkyl)_2 , SO_2NH_2 , SO_3H , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , SCF_3 , SCHF_2 , SCH_2F ; Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Besonders bevorzugte Substituenten für Aryl und Heterocyclyl sind $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OAlkyl , OCF_3 , Phenyl, CN und/oder NO_2 .

- 25 "Benzokondensiert" bedeutet für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß ein Benzol-Ring an einen anderen Cyclus ankondensiert ist.

- Pharmazeutisch annehmbare bzw. physiologisch verträgliche Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I), die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen - verträglich sind, d.h. keine (akute) wesentliche

Beeinträchtigung der physiologischen Funktionen der jeweiligen Spezies hervorrufen. Solche pharmazeutisch annehmbaren (physiologisch verträglichen) Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren oder für den Fall, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Säuren, insbesondere Carbonsäuren sind, mit Basen gebildet werden.

Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (I) mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure gebildet. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen um Säuren, z.B. Carbonsäuren, können die pharmazeutisch annehmbaren Salze auch durch Umsetzung mit Basen, wie z.B. Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gebildet werden. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutamate bzw. um Natrium-Salze. Ebenfalls bevorzugt sind die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

Soweit erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) mindestens ein Asymmetriezentrum enthalten, können sie in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder (im Falle mehrerer Asymmetriezentren) der Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als physiologisch verträgliche Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren

vorliegen. Bevorzugt liegen die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) als enantiomerenreine Verbindungen vor.

- Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind solche, die dadurch gekennzeichnet sind, daß
- 5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $NH-C(=O)$ -Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht H bedeutet,
- 10 oder
gemeinsam für $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q-$ mit $m = 1$, $n = 0$ oder 1 , $p = 1$ oder 2 und $q = 1$ oder 2 , oder für $-CH_2-CH_2-C(-Aryl)=CH-CH_2-$ stehen;
- R^3 SO_2R^{12} oder COR^{13} bedeutet;
- 15 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ und R^{11} unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl oder $C(=O)R^{14}$ bedeuten;
- Y $CR^{15}R^{16}$ oder NR^{17} bedeutet;
- R^{12} C_{1-4} -Alkyl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $NR^{18}R^{19}$ bedeutet;
- 20 R^{13} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl oder Heterocyclyl bedeutet;
- R^{14} OR^{20} bedeutet;
- R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, Aryl oder $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl bedeuten;
- 25 R^{17} H, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $C(=O)R^{22}$ bedeutet;
- R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten;
- R^{20} C_{1-6} -Alkyl bedeutet;
- R^{22} Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder OR^{24} bedeutet; und
- 30 R^{24} C_{1-6} -Alkyl oder $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl bedeutet.

Eine besonders bevorzugte Untergruppe dieser bevorzugten Verbindungen der Formel (I) wird von Verbindungen gebildet, in denen

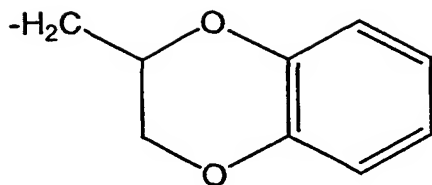
R^1 C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₃-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₃-Alkyl)-Heterocyclyl oder
 5 NH-C(=O)-Aryl bedeutet; und
 R^2 H, C₁₋₄-Alkyl, (C₁₋₃-Alkyl)-Aryl oder (C₁₋₃-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;

wobei ganz besonders bevorzugte Verbindungen solche sind, in denen

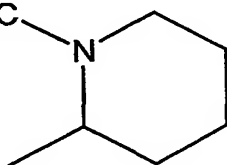
R^1 unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, N-Alkyl-N-Arylamin, N,N-Dialkylamin, Amid, Carboxyalkyl, Carboxybenzyl
 10 substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Methylpropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 3-Methylbutyl oder CH₂-C(CH₃)=CH₂, insbesondere Methyl, Ethyl, CH₂-C(CH₃)=CH₂, CH(C(=O)OCH₂CH=CH₂)-CH₂C(=O)O-tert.-Butyl, 2-Cyanoethyl, CH₂-CH₂-NH-C(=O)CH₃, 2-(N-Ethyl-N-(3-methylphenyl)amino)-ethyl, 2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl, 2-(C(=O)-NH-(β-Naphthyl)-ethyl, 1,2-(Di-(C(=O)O-tert.-butyl)ethyl, 3-(N-Methyl-N-phenylamino)-propyl, 1-(C(=O)O-Benzyl)-3-methyl-butyl, 1-(C(=O)O-Butyl)-3-methyl-butyl,
 20 CH₂CO₂Ethyl, CH₂-CH₂CO₂Ethyl, CH₂-CH₂-OPhenyl, CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₃;
 unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, Alkyl, Aryl, Carboxyalkyl, Carboxybenzyl, O-Alkyl, O-Benzyl substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl,
 25 Cyclooctyl, Bicyclo[3.1.1]heptan-3-yl, insbesondere 2-Phenylcyclopropyl, 2-(O-Benzyl)-cyclopentyl, 2-(Carboxyethyl)cyclohexyl, 7,7-Dimethyl-2-methylbicyclo[3.1.1]heptan-3-yl;
 Cyclopropylmethyl, 7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethyl;
 30 unsubstituiertes oder mit Phenoxy, -CH₂-P(=O)(OEt)₂ substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;

CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-CH₂-
 CH₂-Aryl CH(CH₃)-Aryl, CH(CH₃)-CH₂-Aryl, CH₂-CH-(Aryl)₂,
 CH(CO₂Alkyl)-CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-CH-(Aryl)₂, wobei Aryl
 5 unsubstituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder mit
 F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, Alkyl, CF₃, Alkoxy, Alkylendioxy
 substituiertes Phenyl ist, insbesondere Benzyl, -CH₂-Naphth-
 1-yl, 2-Fluorbenzyl, 3-Fluorbenzyl, 3-Chlorbenzyl, 3-
 Methoxybenzyl, 2-Ethoxybenzyl, 2,4-Difluorbenzyl, 3,5-
 Dichlorbenzyl, 3-Fluor-5-trifluormethylbenzyl, 3-Fluor-4-
 10 trifluormethylbenzyl, 2-Chlor-6-fluorbenzyl, 2,5-
 Dimethoxybenzyl, 2-Chlor-6-methyl-benzyl, 3,4-
 Dimethoxybenzyl, 3,4-Dioxymethylenbenzyl, CH(CH₃)-Phenyl,
 CH(CH₃)-(4-CH₃-Phenyl), CH(CH₃)-(4-Nitrophenyl), CH(CH₃)-
 (2,3-Dioxyethylenphenyl), CH₂-CH₂-Phenyl, CH₂-CH₂-(2-
 15 Fluorphenyl), CH₂-CH₂-(3-Fluorphenyl), CH₂-CH₂-(4-
 Fluorphenyl), CH₂-CH₂-(4-Chlorphenyl), CH₂-CH₂-(3,4-
 Dichlorphenyl), CH₂-CH₂-(3-Methoxyphenyl), CH₂-CH₂-(2,5-
 Dimethoxyphenyl), CH(CO₂-tert.-Butyl)-CH₂-Phenyl, CH(CO₂-
 Methyl)-CH₂-(4-Chlorphenyl), CH₂-CH(Phenyl)₂, CH(CH₃)-
 20 CH₂-(4-Chlorphenyl), CH₂-CH₂-CH(Phenyl)₂, CH₂-CH₂-CH₂-
 Phenyl;
 unsubstituiertes oder mit Aryl, Alkylaryl oder Carboxyethyl
 substituiertes Pyrrolidin oder Piperidin, insbesondere
 25 Pyrrolidin-3-yl, N-(4-Trifluorbenzyl)-pyrrolidin-3-yl, N-(3-
 Methoxybenzyl)-pyrrolidin-3-yl, N-(CH₂-(β-Naphthyl))-
 pyrrolidin-3-yl oder N-(Carboxyethyl)-piperidin-4-yl;
 unsubstituiertes oder mit Alkyl, F, Cl, Br, I, -CN, Aryl, Alkylaryl
 substituiertes (CH₂)₁₋₃-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl für
 30 Furanyl, Benzofuranyl, 1,4-Dioxanyl, Benzo-1,4-dioxanyl,
 Thienyl, Pyridinyl, Pyrrolidinyl, 1H-Indolyl, Imidazolyl,
 Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl steht, insbesondere CH₂-Furan-
 2-yl, 5-Methylfuran-2-yl CH₂-Benzofuran-2-yl,

13



, CH₂-Thien-2-yl, CH₂-Pyridin-3-yl, CH₂-Pyridin-4-yl, CH₂-CH₂-Pyridin-2-yl, CH₂-CH₂-(1H-Indol-3-yl), CH₂-CH₂-Pyrrolidin-1-yl, CH₂-(N-2,6-Dichlorbenzylpyrrolidin-3-yl), CH₂-CH₂-(N-Methyl-pyrrolidin-2-yl), -(CH₂)₃-Imidazol-1-yl, CH₂-(Tetrahydrofuran-2-yl) oder -H₂C-H₂C-H₂C-



, oder CH(CO₂Methyl)-CH₂-(1H-Indol-3-yl);

NH-C(=O)-(4-Diethylaminophenyl) bedeutet; und

R²

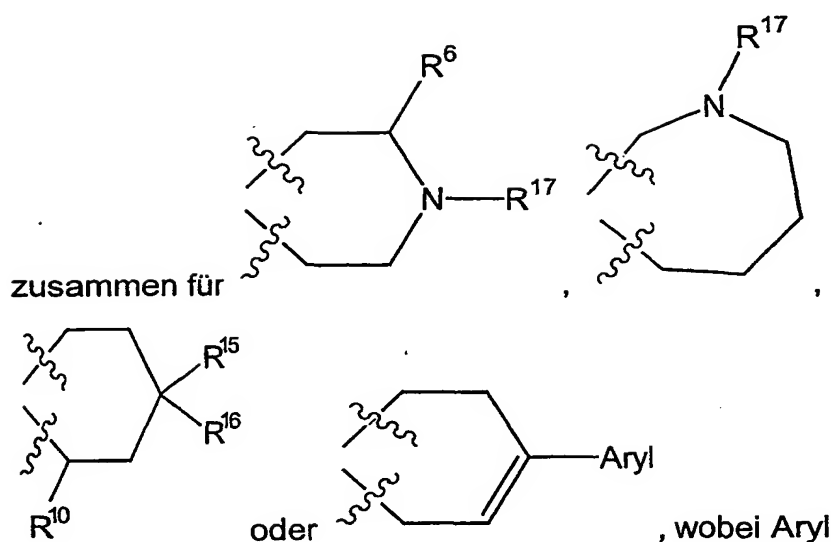
H;

unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN substituiertes Methyl, Ethyl oder CH₂-C(CH₃)=CH₂, insbesondere Methyl, Ethyl, 2-Cyanoethyl, CH₂-C(CH₃)=CH₂;

unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, Methoxy, Ethoxy substituiertes Benzyl oder Phenethyl, insbesondere Benzyl, 4-Fluorbenzyl, 2-Chlor-6-Fluorbenzyl, 2,5-Dimethoxybenzyl, Phenethyl; oder

CH₂-Furanyl, insbesondere CH₂-Furan-2-yl, CH₂-Benzofuranyl, insbesondere CH₂-Benzofuran-2-yl, CH₂-Pyridinyl, insbesondere CH₂-Pyridin-3-yl, CH₂-Tetrahydrofuranyl, insbesondere CH₂-Tetrahydrofuran-2-yl, CH₂-CH₂-Pyridinyl, insbesondere CH₂-CH₂-Pyridin-2-yl, bedeutet.

Eine weitere Gruppe bevorzugter erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (I) wird von solchen gebildet, die dadurch gekennzeichnet sind, daß

R¹ und R²

- 5 R⁶
 R¹⁰
- 10 R¹⁵
 R¹⁶
 R¹⁷
- 15
- 20
- H oder C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet;
 H, C(=O)OMethyl, C(=O)OEthyl, C(=O)O-n-Propyl,
 C(=O)O-iso-Propyl, C(=O)O-n-Butyl, C(=O)O-tert.-Butyl
 bedeutet;
 H oder CH₂-Aryl bedeutet;
 H bedeutet;
 H;
 C₃₋₈-Cycloalkyl, insbesondere Cycloheptyl;
 Aryl, insbesondere unsubstituiertes oder mit Methyl,
 Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F,
 Cl, Br, I, -CN, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-
 Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy substituiertes Phenyl
 oder Naphthyl;
 ((CH₂)₁₋₃-Alkyl)-Aryl oder CH(CH₃)-Aryl, wobei Aryl
 unsubstituiertes oder mit Alkyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN,
 Alkoxy substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet;
 unsubstituiertes oder mit mit Alkyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -
 CN, Alkoxy substituiertes Pyridinyl, Pyrazinyl oder
 Thieno[2,3-d]pyrimidinyl bedeutet; oder
 C(=O)R²² bedeutet; und

- R^{22} Phenyl oder Alkoxy-substituiertes Phenyl, O-Methyl, O-Ethyl, O-n-Propyl, O-iso-Propyl, O-n-Butyl, O-tert.-Butyl, O-Benzyl, unsubstituiertes Benzyl, mit F substituiertes Benzyl, unsubstituiertes Pyrazinyl oder mit Alkyl substituiertes Pyrazinyl bedeutet;
- 5 wobei unter diesen Verbindungen solche ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind, in denen
- R^6 H oder Methyl bedeutet;
- R^{10} H oder $C(=O)O$ Ethyl bedeutet;
- 10 R^{15} H oder Benzyl bedeutet;
- R^{16} H bedeutet; und
- R^{17} H;
- 15 Cycloheptyl;
- Phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Ethylphenyl, 3-Trifluormethyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-Chlor-6-methylphenyl;
- Benzyl, CH_2 -(4-tert.-Butylphenyl), CH_2 -(β -Naphthyl), $CH(CH_3)$ -Phenyl, $(CH_2)_3$ -Phenyl;
- 20 Pyridin-2-yl, (4-Trifluormethyl)-pyridin-2-yl, Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl; oder
- $C(=O)$ -(4-Methoxyphenyl), $C(=O)$ -Benzyl, $C(=O)-CH_2$ -(3,4-Difluorphenyl), $C(=O)$ -(2-Methylpyrazin-5-yl), $C(=O)O$ -tert.-Butyl oder O-Benzyl bedeutet.
- 25 Weiterhin ist es bevorzugt, daß, wenn in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) $R^3 SO_2 R^{12}$ bedeutet,
- R^{12} Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, insbesondere n-Propyl;
- 30 7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethyl;
- Phenyl oder mit Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , Methoxy,

5 Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, OCF₃, CO₂Methyl substituiertes Phenyl, insbesondere 4-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-CO₂Methyl-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 3-Fluor-6-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl;

10 Benzyl oder mit Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, OCF₃ substituiertes Benzyl;

15 unsubstituiertes oder mit Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy substituiertes Furanyl oder Thienyl, insbesondere Thien-2-yl, 5-Chlorthien-2-yl; oder NR¹⁸R¹⁹ bedeutet; und

20 R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl bedeuten.

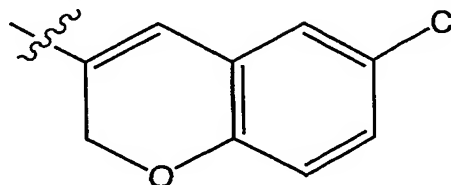
Ferner ist es bevorzugt, daß, wenn in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) R³ COR¹³ bedeutet,

25 R¹³ unsubstituiertes oder mit O-Methyl, O-Ethyl, O-(CH₂)₂-OCH₃, O-Benzyl, O-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder mit F, Cl, Br, I, -CN substituiert ist, O-C(=O)-Methyl, O-C(=O)-Ethyl substituiertes Methyl, Ethyl, C(=O)OMethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Methylpropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder 3-Methylbutyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, CH(CH₃)-O-Phenyl, CH₂-CH₂-C(=O)OCH₃, C(CH₃)₂-

30

5 OC(=O)CH₃, CH₂-O-Benzyl, CH₂-O-(3-Chlorphenyl),
CH₂-CH₂-CH₂-O-Phenyl, CH(OC(=O)Methyl)CH₃;
Cyclopropyl, 2-Phenylcyclopropyl, 1-Adamantyl;
unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, Phenyl,
Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl,
10 CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, n-
Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, OCF₃,
OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, SCH₃,
CH₂OC(=O)Phenyl, -N(CH₃) substituiertes Phenyl oder
Naphthyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl,
3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Phenylphenyl (4-
Biphenyl), 4-Ethylphenyl, 4-CF₃-Phenyl, 4-
Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 4-tert.-Butyl, 3-OCF₃-
15 Phenyl, 4-OCF₃-Phenyl, 4-SCF₃-Phenyl, 3-SCF₂-
Phenyl, 2-CH₂-OC(=O)Phenyl, 3-Dimethylaminophenyl,
2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Chlor-4-
fluorphenyl, 3-Chlor-2-fluorphenyl, 4-CF₃-3-
Fluorphenyl, 3-CF₃-6-Fluorphenyl, 4-Brom-3-
methylphenyl, 2-Chlor-4-nitrophenyl, 2,3,4,5,6-
20 Pentafluorphenyl, 2,6-Difluor-3-methylphenyl, 2,3-
Difluor-4-methylphenyl, 2-Chlor-5-methyl-6-fluorphenyl,
1-Naphthyl, 2-Naphthyl;
unsubstituiertes oder substituiertes (C₁₋₂-Alkyl)-Aryl,
insbesondere Benzyl, Phenethyl, CH(C₂H₅)-Phenyl,
25 CH(NH-SO₂-(4-Methylphenyl))-CH₂-Phenyl, CH=CH-
Phenyl, CH=CH-(3-Trifluorphenyl); oder
unsubstituiertes oder Alkyl-substituiertes Furanyl,
Benzofuranyl, unsubstituiertes oder mit Alkyl, CF₃, Aryl,
O-Phenyl, Chlor, S-Methyl, S-Ethyl substituiertes
30 Thienyl, Pyridinyl, Pyrazolyl, Benzodihydropyranyl,
Isooxazolyl, insbesondere 1,5-Dimethylfuran-3-yl, 2-
Methyl-5-tert.-butyl-furan-3-yl, 3-Chlorthien-2-yl 1-(4-

Chlorphenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl, 1-Methyl-3-



tert.-butyl-pyrazol-5-yl,

Pyridin-4-yl, 2-Methylthiopyridin-3-yl, 2-Ethylthiopyridin-3-yl, 2-Phenoxy-pyridin-3-yl, 2-Chlorpyridin-3-yl, 5-Methyl-3-(2,6-Dichlorphenyl)-isoxazol-4-yl, 5-Methyl-3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-isoxazol-4-yl bedeutet.

5

Ausgewählte und besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) sind:

- 10 • 3-(1H-Indol-3-yl)-2-[[8-(4-trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester
- {4-[(8-Phenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-benzyl}-phosphonsäurediethylester
- (4-Cycloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiophene-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 15 • [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(2-Chloro-4-nitro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopentylamid
- 20 • (4-Naphthalin-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-(8-phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurephenethylamid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(1-phenyl-ethyl)-amid
- 25 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-amid

- 4-Diethylamino-benzoesäure N'-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-hydrazide
- 8-(3-Chloro-4-fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid
- 5 • 8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurephenethyl-amid
- 8-Benzolsulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 10 • [4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amid
- 15 • 8-(5-Fluoro-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-acetylamino-ethyl)-amid
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzyl-phenethyl-amid
- 8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 20 • 8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid
- 25 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(1-p-tolyl-ethyl)-amid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-3-fluoro-benzylamid
- 30

- 2-Phenyl-1-{4-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid
- 5 • [8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzyl-(2-cyano-ethyl)-amid
- [8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- 10 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid
- (3-Methyl-4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 15 • [4-(1-Phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(2-Chloro-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-cyclopentylamid
- 20 • (4-Naphthalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-[3-Phenyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid
- 25 • 8-(5-Fluoro-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 8-(4-Nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzylamid
- 30

- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzhydryl-amid
- 8-[3-Phenyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-amid
- 5 • [(8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl)-amino]-essigsäureethylester
- 8-(3-Dimethylamino-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(2-cyano-ethyl)-amid
- 10 • 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(naphthalin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(1-p-tolyl-ethyl)-amid
- [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(8-phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- 15 • 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-Acetyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-2,5-difluoro-benzylamid
- 20 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(1-naphthalin-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yl)-amid
- 8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-2-ethoxy-benzylamid
- 8-(4-Ethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 25 • 2-{[8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-bernsteinsäure-1-allylester-4-tert-butylester
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid
- 30 • 4-{[8-(2-Phenyl-cyclopropanecarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1-carbonsäureethylester

- 4-[[8-(2,4-Difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carbonsäureethylester
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 5 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(4-Methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 10 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid
- 4-[[8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carbonsäureethylester
- 15 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-3,5-Dichloro-benzylamid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid
- 3-(4-Naphthalin-2-ylmethyl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonsäure dimethylamid
- 20 • 3-[[8-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 25 • 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure 3,4-dimethoxy-benzylamid
- (8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 30 • 3-(4-Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonsäure dimethylamid

- [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamid
- 5 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 4-[(8-Butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl)-amino]-piperidine-1-carbonsäureethylester
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-phenyl-cyclopropyl)-amid
- 10 • [8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(5-methyl-pyrazine-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-2,4-difluoro-benzylamid
- 15 • 8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2,2-diphenyl-ethyl)-amid
- 3-[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonsäuredimethylamid
- 20 • 3-{[8-(3,5-Difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-propionsäureethyl ester
- 8-(Propane-1-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 25 • [4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid
- 8-Butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurephenylamid
- 30

- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclooctylamid
- 8-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 5 • 8-(4-Bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[3-(methyl-phenyl-amino)-propyl]-amid
- 4-[[8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-piperidine-1-carbonsäureethylester
- 10 • [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid
- 15 • 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-{4-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanon
- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 3-[[8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester
- 20 • 8-[2-(3-Chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzyl-phenethyl-amid
- 25 • 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzyl-phenethyl-amid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
- 30

- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid
- 8-(Pyridine-4-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 5 • 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureethyl-(2-methyl-allyl)-amid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 10 • 8-(3-Phenyl-acryloyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 15 • 8-(4-Trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid
- 8-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 20 • 8-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 8-(2,4-Difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
- 25 • {[8-(3-Chloro-thiophen-2-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-essigsäureethylester
- 4-Oxo-4-{3-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl}-buttersäuremethylester
- 30 • 8-(2-Ethylsulfanyl-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid

- 3-[[8-(2-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 5 • 8-(4-Phenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- [8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 10 • 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 4-[[8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carbonsäureethylester
- 15 • 8-(2-Phenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(2-Methylsulfanyl-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 20 • 8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopentylamid
- 8-(4-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 25 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(naphthalin-1-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(4-Bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
- 30

- 8-(4-Methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-3-chloro-benzylamid
- 5 • (8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- (8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(4-Trifluoromethylsulfonyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 10 • 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(4-Fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 15 • 2-(3-Isobutylcarbonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonyl)-benzoesäuremethylester
- 2-[(8-Dimethylsulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl)-amino]-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid
- 20 • 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
- 25 • 4-[8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-piperazine-1-carbonsäurebenzylester
- 3-(4-Cycloheptyl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonsäuredimethylamid
- 4-Methyl-2-[[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-pentansäure-tert-butylester
- 30

- 8-(3-Chloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 2-[[8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-4-methyl-pentansäure-tert-butylester
- 5 • 3-[[8-(6-Chloro-2-fluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester
- 8-(2-Phenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(5-Fluoro-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 10 • [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- 8-(2-Chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 15 • 8-(2-Phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopentylamid
- 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 1-[8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-piperidine-2-carbonsäureethylester
- 20 • 8-(2-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(2,3-Dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 25 • 8-Hexanoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid
- 8-(2,3-Difluoro-4-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2,5-dimethoxy-benzyl)-furan-2-ylmethyl-amid
- 30

- 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-3-methoxy-benzylamid
- 5 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid
- 10 • 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-[2-(3-Chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid
- 15 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(2,6-Difluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 20 • 8-(2-Benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 8-(2,3-Dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurephenylamid
- 25 • 8-(5-Bromo-2-methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurecyclopentylamid
- Essigsäure-2-(3-benzylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethylester
- 8-[3-(2-Chloro-6-fluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 30

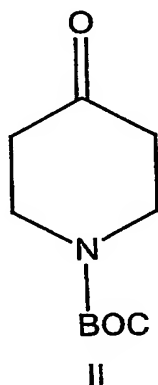
- [4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(4-trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-[3-(2-Chloro-6-fluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 5 • 8-(Naphthalincarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 1-[8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-piperidine-2-carbonsäureethylester
- 8-(3-Difluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurebenzylamid
- 10 • 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäurephenylamid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(2-phenyl-cyclopropyl)-amid
- 15 • 8-(4-Phenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(3-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 20 • [8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
- 25 • Benzoe säure 2-(3-cyclopentylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-carbonyl)-benzyl ester
- 3-[4-(4-tert-Butyl-benzyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-8-sulfonsäuredimethylamid
- {[8-(2-Ethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-essigsäureethylester
- 30

- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(Naphthalin-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 5 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid
- 1-[8-(4-tert-Butyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-piperidine-2-carbonsäure-ethyl ester
- 10 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 15 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(naphthalin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 3-(4-Chloro-phenyl)-2-[[8-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-propionic säure methyl ester
- 20 • 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid
- 25 • 8-(2-Phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 8-(Naphthalin-2-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid
- 8-(3-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 30

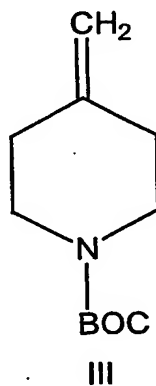
- 8-(2-Phenyl-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-2-fluoro-benzylamid
- 5 • 8-(3-Chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- (4-Benzyl-piperazin-1-yl)-[8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(3-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 10 • (4-Benzyl-piperidin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 15 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[1-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-amid
- 4-Methyl-2-[[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonyl]-amino}-pentanoic säure tert-butyl ester
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-(8-phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- 20 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-[2-(ethyl-m-tolyl-amino)-ethyl]-amid
- 8-(2,5-Dimethyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-ene-3-carbonsäure-benzylamid
- 25 • (4-Cycloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(4-fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(2-Benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
- 30 • *R,R*-8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid;

sowie ihre Hydrochloride.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-
5 derivate der allgemeinen Formel (I). Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß
(a) die Verbindung der Formel (II)



- 10 die käuflich erhältlich oder aus Piperidin-4-on und einem BOCylierungsmittel in einfacher Weise zugänglich ist, mit einem Methylenierungsmittel, bevorzugt $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ in Gegenwart von Kalium-tert.-Butylat in THF, zu Verbindung (III)

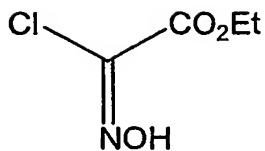


15

umgesetzt wird;

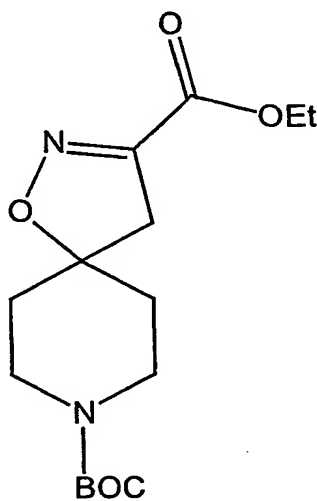
- (b) Verbindung (III) einer Umsetzung mit Ethylchloroximidoacetat (IV)

34



IV

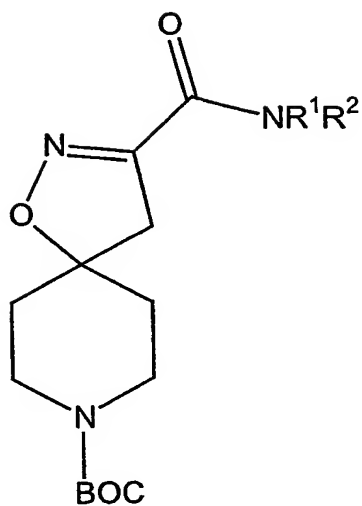
- in Gegenwart einer Base, bevorzugt Natriumhydrogencarbonat oder Lithiumhydroxid, bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Methanol, Dichlormethan oder THF, unter Bildung des 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats der Formel (V)



V

- unterworfen wird;
- (c) Verbindung (V) entweder direkt oder nach vorheriger Verseifung der Carbonsäureethylesterfunktion der Verbindung (V) und gegebenenfalls unter Aktivierung der so gebildeten Carbonsäurefunktion mit einem Amin der Formel HNR^1R^2 , worin R^1 und R^2 wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind, zu dem 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-Derivat der Formel (VI)

35

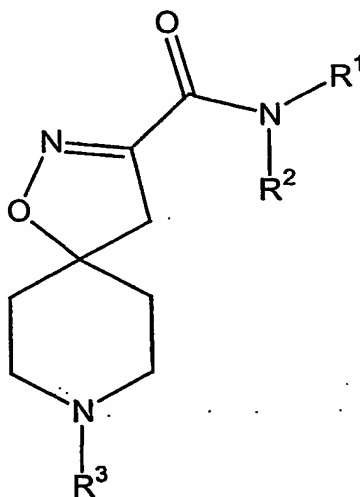


VI

umgesetzt wird;

(d) durch Entfernen der BOC-Schutzgruppe aus Verbindung (VI)

5 Verbindung (I) mit $R^3 = H$



I

erhalten wird; und

10 (e) gegebenenfalls Verbindung (I) mit $R^3 = H$ mit einem Säurechlorid der Formel $R^{12}SO_2Cl$ in eine Verbindung (I) mit $R^3 = SO_2R^{12}$, worin R^{12} wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert ist, oder mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $R^{13}COCl$ in eine Verbindung (I) mit $R^3 = COR^{13}$, worin R^{13} wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert ist, umgewandelt wird.

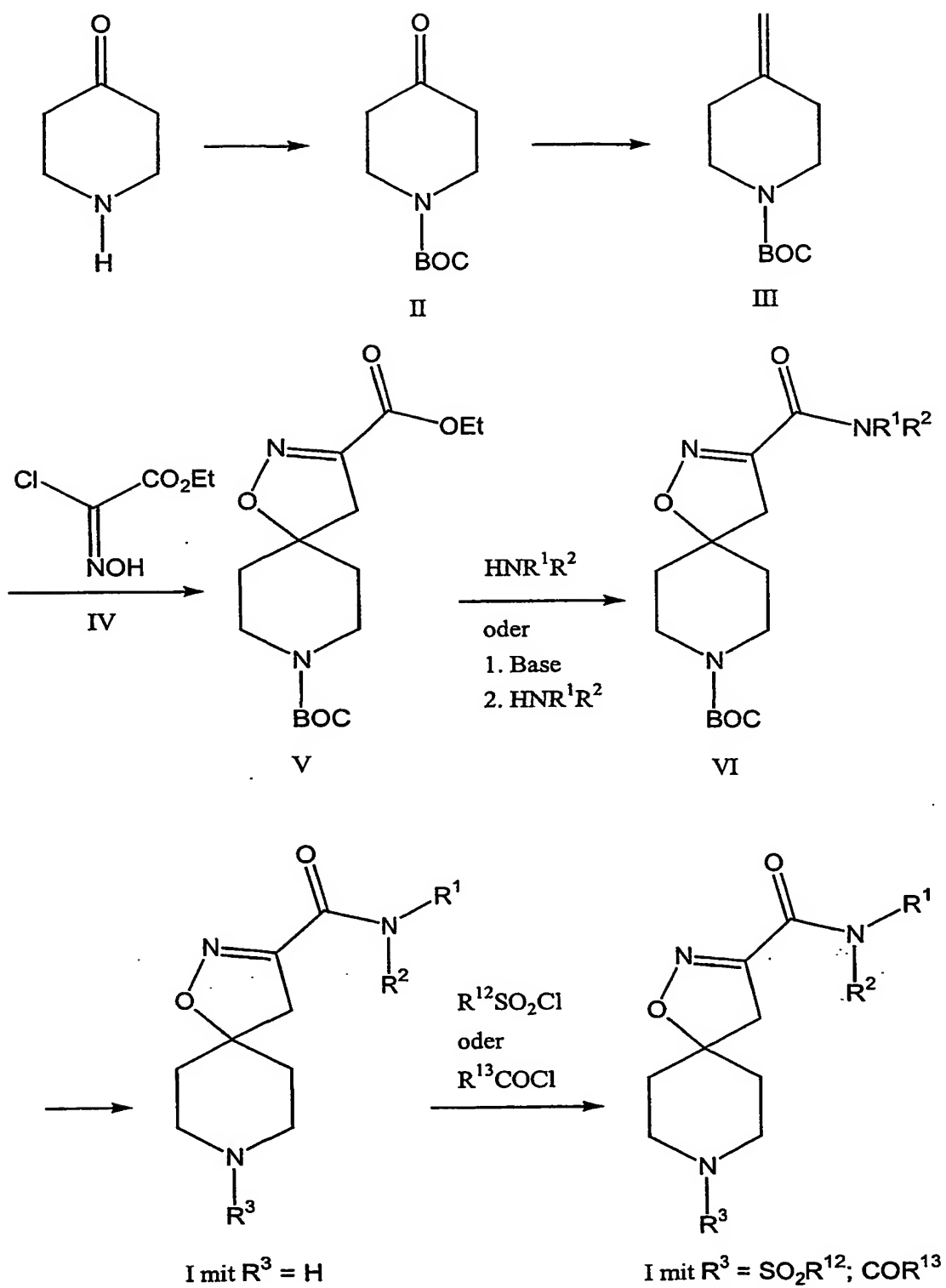
Dabei erfolgt die Einführung der BOC-Schutzgruppe (BOC = tert.-Butyloxycarbonyl) vor Schritt (a) sowie die Bildung der exo-Methylengruppe in Schritt (a) und die 1,3- dipolare Cycloaddition in Schritt (b) des

5 erfindungsgemäßen Verfahrens in Analogie zu einer literaturbekannten Vorschrift gemäß WO 97/33887, S. 78 bis 82. Die abschließenden Reaktionsschritte (c), (d) und gegebenenfalls (e) - ausgehend vom Spiroester (V) unter Amidbildung mittels Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amins ((c)) (gegebenenfalls nach vorheriger Spaltung des

10 Ethylesters und gegebenenfalls unter Aktivierung der freien Carbonsäurefunktion, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-Hydroxybenzotriazol und Triethylamin bzw. N-Methylmorpholin und Castro-Reagenz (BOP-Reagenz) in z.B. DMF), Entfernung der BOC-Schutzgruppe aus Amid (VI) ((d)) und unter gegebenenfalls erfolgreicher Umsetzung mit

15 Säurechloriden oder Sulfonsäurechloriden ((e)) - wird nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden, wie sie z.B. in "Peptide Chemistry", M. Bodansky, Springer-Verlag, 1993, angegeben sind, durchgeführt. Das nachfolgende Reaktionschema faßt die erfindungsgemäße Synthesesequenz zusammen.

37



Die in dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Verbindungen und Reagenzien sind, sofern sie nicht kommerziell erhältlich sind, mittels dem

Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Vorgehensweisen zugänglich.

Die erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate sind
5 toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutische Wirkstoffe
in Arzneimitteln eignen.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist daher auch ein Arzneimittel
enthaltend mindestens ein substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-
10 en-derivat der wie oben definierten allgemeinen Formel (I) in Form seiner
Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren
oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren,
insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen
Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder
15 seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner
Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können als flüssige Arzneiformen in
20 Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste
Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches,
Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden und enthalten neben
mindestens einem erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-
derivate der Formel (I) je nach galenischer Form gegebenenfalls
25 Trägermaterialien Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe
und/oder Bindemittel. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden
Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral,
parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär,
intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der
30 Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die
orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten,
Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die

parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays.

Erfindungsgemäße 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz
5 von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten Tetrahydrochinolinderivate verzögert freisetzen. Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des
10 Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 2 bis 500 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate der Formel (I) appliziert.

15 Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate zur Schmerzbehandlung, insbesondere chronischer und neuropathischer Schmerzen, aber auch bei Migräne eingesetzt, so daß ein weiterer Erfindungsgegenstand die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-
20 derivats gemäß Formel I auch in Form seiner Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels
25 zur Behandlung von Schmerz, insbesondere des neuropathischen und/oder chronischen Schmerzes, und/oder zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Migräne ist.

Überraschenderweise hat es sich herausgestellt, daß die
30 erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate der allgemeinen Formel (I) auch für weitere Indikationen, insbesondere zur Behandlung von Harninkontinenz, Juckreiz, Tinnitus aurium und/oder

Diarrhoe sehr geeignet sind. Ein weiterer Gegenstand der Anmeldung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats gemäß Formel (I), auch in Form seiner Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Harninkontinenz und/oder Juckreiz und/oder Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.

Aus der Affinität zur BTX-Bindungsstelle ergeben sich weitere therapeutische Anwendungsgebiete, so daß die erfindungsgemäßen substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate der allgemeinen Formel (I) in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form ihrer Hydrochloride, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anästhesie, insbesondere Lokalanästhesie, und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arrhythmien und/oder Emesis und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder cerebralen Ischämien und/oder Alkoholabhängigkeit und/oder Drogenabhängigkeit und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen und/oder Vertigo und/oder als Nootropikum (Neurotropikum) und/oder Muskelrelaxanz Verwendung finden.

Ferner ergeben sich aus der Affinität an den NMDA-Rezeptor weitere Anwendungsgebiete, da NMDA-Antagonisten bekanntermaßen u.a. eine neuroprotektive Wirkung haben und daher auch gut bei mit

Neurodegeneration und –schädigung einhergehenden Krankheitsbildern, wie Morbus Parkinson und Morbus Huntington etc. eingesetzt werden können. Weitere Indikationen der erfindungsgemäßen NMDA-Antagonisten sind Epilepsie, Glaukom, Osteoporose, Ototoxizität, die mit Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch einhergehenden Entzugerscheinungen, der Schlaganfall, sowie damit zusammenhängend cerebrale Ischämien, cerebrale Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie, sowie auch der Einsatz zur Anxiolyse und in der Anästhesie. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung mindestens eines erfindungsgemäßen substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats gemäß Formel (I), auch in Form seiner Racemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; seiner Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren, insbesondere des Hydrochloridsalzes, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Prophylaxe von/bei Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Glaukom, Ototoxizität, Entzugerscheinungen bei Alkohol- und/oder Drogenmißbrauch, Schlaganfall, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, Hirnödem, Hypoxie, Anoxie und/oder zur Anxiolyse und/oder Anästhesie.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I) binden darüberhinaus auch wirksam an den α_{2A} -Rezeptor bzw. haben sich als NA-Uptake/5HT-Uptake-Hemmer erwiesen. Somit ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur

- Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Narkolepsie und/oder Epilepsie und/oder Übergewicht und/oder
- 5 Asthma und/oder Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom; von Antriebslosigkeit und/oder Bulimie und/oder Anorexie und/oder Katalepsie und/oder zur Anxiolyse und/oder zur Vigilanz- und/oder Libidosteigerung; von bipolaren Störungen und/oder postmenopausalen Hitzewallungen und/oder Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS) und/oder Reflex-
- 10 sympathetischer Dystrophie (RSD) und/oder spastischer Lähmung und/oder Restless Leg Syndrom und/oder erworbenem Nystagmus und/oder Multipler Sklerose und/oder Morbus Parkinson und/oder Morbus Alzheimer und/oder Morbus Huntington.
- 15 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung eines nichthumanen Säugetiers oder eines Menschen, das/der eine Behandlung medizinisch relevanter Symptome benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-
- 20 derivats der allgemeinen Formel (I), auch in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder
- 25 seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate; oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechende Verfahren zur Behandlung von Schmerz, insbesondere
- 30 neuropathischem Schmerz und/oder chronischem Schmerz, und/oder Migräne und/oder Harninkontinenz und/oder Juckreiz und/oder Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe und/oder Arrhythmien und/oder Emesis und/oder

cardiovaskulären Erkrankungen und/oder cerebralen Ischämien und/oder
Alkoholabhängigkeit und/oder Drogenabhängigkeit und/oder
Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen und/oder Vertigo
und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen
5 und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder Depressionen und/oder
Schockzuständen und/oder Narkolepsie und/oder Epilepsie und/oder
Übergewicht und/oder Asthma und/oder Glaukom und/oder
hyperkinetischem Syndrom und/oder Antriebslosigkeit und/oder Bulimie
und/oder Anorexie und/oder Katalepsie und/oder zur Anxiolyse und/oder
10 zur Vigilanz- und/oder Libidosteigerung und/oder Prophylaxe von bipolaren
Störungen und/oder postmenopausalen Hitzewallungen und/oder
Amyotrophischer Lateraler Sklerose (ALS) und/oder Reflex-sympathetischer
Dystrophie (RSD) und/oder spastischer Lähmung und/oder Restless Leg
Syndrom und/oder erworbenem Nystagmus und/oder Multipler Sklerose
15 und/oder Morbus Parkinson und/oder Morbus Alzheimer und/oder Morbus
Huntington.

Im folgenden wird die Erfindung durch Beispiele weiter erläutert, ohne sie
darauf zu beschränken

20

Beispiele

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell von
einem der folgenden Anbieter erworben: Acros, Geel; Avocado, Port of
25 Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim;
Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan;
oder nach allgemeinen im Stand der Technik bekannten Verfahren
hergestellt.

30 Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-
Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt,
durchgeführt.

Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert. Massenspektrometrische Untersuchungen (ESI-MS) wurden mit einem Massenspektrometer der Fa. Finnegan, LCQ Classic durchgeführt. ¹H-NMR-
5 Untersuchungen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit einem 300 MHz DPX Advance NMR-Gerät der Fa. Bruker durchgeführt.

Herstellung erfindungsgemäßer substituierter 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate

10

4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure *tert*-butylester

Zu einer Suspension von 5,34 g (15 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml Diethylether wurden unter Rühren bei 0°C (Eisbad) 1,6 g
15 (14 mmol) Kalium *tert*-butylat zugegeben. Nach 15 min Rühren wurde eine Lösung von 2,00 g (10 mmol) 1-Boc-4-Piperidon (von Merck KGaA) in 15 ml Diethylether langsam zugegeben. Man ließ die Suspension weitere 30 min bei 0°C rühren. Nach Zugabe von 60 ml 10%iger wäßriger NH₄Cl-Lösung wurde die organische Phase abgetrennt, über Magnesiumsulfat
20 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan:Essigester = 5:1) erhielt man 1,71 g (89%) 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure*tert*-butylester als farblose Flüssigkeit.

25 ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,47 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,16-2.19 ppm (m, 4H, CH₂); 3,40-3,44 ppm (m, 4H, CH₂); 4,74 (s, 2H, C=CH₂).

1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure 8-*tert*-butylester
30 **3-ethylester**

Zu einer Mischung von 0,50 g (2,6 mmol) 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester und 0,60 g (3,9 mmol) 2-Chlor-2-hydroxyiminoessigsäureethylester in 10 ml Dichlormethan wurden bei 0°C (Eisbad) 0,55 ml (3,9 mmol) an zuvor frisch destilliertem Triethylamin
5 langsam hinzugegeben. Nach 12 h Rühren bei RT wurden 0,79 g (5,1 mmol) an 2-Chlor-2-hydroxyiminoessigsäureethylester und 0,72 ml (5,1 mmol) an Triethylamin bei 0°C nachdosiert und erneut für 24 h rühren gelassen. Nach Waschen mit 10%iger wäßriger Zitronensäure und gesättigter wäßriger NaCl erhielt man nach Trocknen der organischen
10 Phase (MgSO₄) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ein gelbes Öl. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Hexan:Diethylether = 4:1) erhielt man 320 mg (39%) an 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure 8-*tert*-butylester 3-ethylester in Form eines leicht gelblich gefärbten Öles.

15

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,37 ppm (t, J = 6.0 Hz, 3H, CH₃); 1,46 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,67-1,75 ppm (m, 2H, CH₂); 1,85-1,92 ppm (m, 2H, CH₂); 2,96 ppm (s, 2H, CH₂); 3,39-3,49 ppm (m, 2H, CH₂); 3,60-3,70 ppm (m, 2H, CH₂); 4,35 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂).

20

1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure 8-*tert*-butylester

Eine Mischung von 320 mg (1 mmol) an 4-Methylen-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester-3-ethylester in 2 ml MeOH und 70 mg (1,5
25 mmol) an Lithiumhydroxidmonohydrat in 1,3 ml H₂O wurde 1,5 h bei RT Rühren gelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittelgemisches im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser und Essigester aufgenommen und partitioniert, wobei die wäßrige Phase mit Zitronensäure auf pH = 4 eingestellt wurde. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und im
30 Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt 280 mg (98%) der freien Säure in Form eines farblosen Feststoffes.

^1H -NMR-Spektrum ($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1,47$ ppm (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,73-1,78 ppm (m, 2H, CH_2); 1,88-1,93 ppm (m, 2H, CH_2); 2,97 ppm (s, 2H, CH_2); 3,39-3,48 ppm (m, 2H, CH_2); 3,65-3,74 ppm (m, 2H, CH_2); 9,35 (s, 1H, COOH).

5

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure-8-*tert*-butylester mit primären oder sekundären Aminen

10 Eine Mischung von 1 Äquivalent an 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure 8-*tert*-butylester, 1 Äquivalent des jeweiligen Amins, 2,7 Äquivalenten an N-Methylmorpholin und 1,8 Äquivalenten Castro-Reagenz (BOP-Reagenz) in DMF wurde 12 h bei RT rühren gelassen. Nach Entfernen des DMF im Vakuum wurde der Rückstand mit H_2O und

15 Essigester versetzt und partitioniert. Die organische Phase wurde mit H_2O , 10%iger Zitronensäure, gesättigter Na_2CO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Diethylether:Hexan = 10:1) erhielt man die jeweiligen Kupplungsprodukte.

20

In einigen Fällen wurde die Kupplung mit DCC (1 Äquivalent), 1-Hydroxybenzotriazol (1 Äquivalent) und Triethylamin (1 Äquivalent) in DMF bei 0°C durchgeführt. Nach 1 h bei 0°C ließ man auf RT erwärmen und weitere 12 h rühren. Dann wurde abfiltriert und das Filtrat zwischen

25 wäßriger gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Diethylether partitioniert. Die organische Phase wurde mit 10%iger Zitronensäure, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, Diethylether:Hexan = 10:1) erhielt man die jeweiligen

30 Kupplungsprodukte.

3-Benzylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-*tert*-butylester

5 Analog der o.g. allgemeinen Vorschrift (mit Castro-Reagenz) erhielt man 250 mg (56%) an 3-Benzylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-*tert*-butylester in Form eines farblosen Feststoffes aus 340 mg (1,2 mmol) 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure 8-*tert*-butylester und 130 mg (1,2 mmol) Benzylamin.

10 ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,46 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,63-1,70 ppm (m, 2H, CH₂); 1,79-1,89 ppm (m, 2H, CH₂); 2,98 ppm (s, 2H, CH₂); 3,35-3,45 ppm (m, 2H, CH₂); 3,55-3,65 ppm (m, 2H, CH₂); 4,51 ppm (d, J = 6 Hz, 2H, N-CH₂); 7,15-7,20 ppm (m, 1H, NH); 7,26-7,33 ppm (m, 5 H, Aryl-H).

15

***R,R*-3-(2-Benzzyloxy-cyclopentylcarbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-*tert*-butylester**

20 Analog der oben angegebenen allgemeinen Vorschrift (mit DCC) erhielt man 700 mg (55%) an *R,R*-3-(2-Benzzyloxy-cyclopentylcarbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-*tert*-butylester in Form eines farblosen Feststoffes aus 800 mg (2,8 mmol) 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarbonsäure 8-*tert*-butylester und 540 mg (2,8 mmol) *R,R*-2-Benzzyloxycyclopentylamin.

25

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,46 ppm (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,60-2,00 ppm (m, 9H, CH₂); 2,15-2,30 ppm (m, 1H, CH₂); 2,99 ppm (s, 2H, CH₂); 3,40-3,50 ppm (m, 2H, CH₂); 3,59-3,65 ppm (m, 2H, CH₂); 3,80-3,90 ppm (m, 1H, CH); 4,25-4,35 ppm (m, 1H, CH); 4,61 ppm (m, 2H, O-CH₂); 30 6,51-6,53 ppm (m, 1H, NH); 7,25-7,34 ppm (m, 5H, Aryl-H).

Allgemeine Vorschrift zur Abspaltung der Boc-Gruppe

Das entsprechende *N*-Boc-Piperidin wurde mit einem Überschuss einer 4M methanolischen HCl-Lösung bei RT versetzt und rühren gelassen (DC Kontrolle). Nach vollständiger Reaktion wurde die Lösung bis zur ersten Trübung eingengt, dann mit Diethylether versetzt und zur Vervollständigung der Fällung bei 4°C über Nacht gelagert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit kleinen Portionen an Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid-Hydrochlorid

Analog der zuvor beschriebenen Vorschrift wurden aus 250 mg (0,7 mmol) 3-Benzylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-*tert*-butylester 130 mg (60%) 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid als Hydrochlorid in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,92-2,06 ppm (m, 4H, CH₂); 3,10-3,18 ppm (m, 6H, CH₂); 4,31-4,40 ppm (m, 2H, CH₂); 7,15-7,33 ppm (m, 5H, Aryl-H); 8,99-9,13 ppm (m, 3H, NH).

***R,R*-1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid-Hydrochlorid**

Analog der allgemeinen Vorschrift wurden aus 700 mg (2,5 mmol) *R,R*-3-(2-Benzyloxy-cyclopentylcarbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonsäure-*tert*-butylester 490 mg (50%) *R,R*-1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid als Hydrochlorid in Form eines farblosen Feststoffes erhalten.

- ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,50-1,75 ppm (m, 4H, CH₂); 1,92-2,11 ppm (m, 6H, CH₂); 3,06-3,20 ppm (m, 6H, CH₂); 3,82-3,95 ppm (m, 1H, CH); 4,10-4,20 ppm (m, 1H, CH); 4,42-4,60 ppm (m, 2H, O-CH₂); 7,20-7,34 ppm (m, 5H, Aryl-H); 8,47-8,54 ppm (m, 1H, NH); 9,05-9,15 ppm (m, 2H, NH).

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Piperidine mit Carbonsäurehalogeniden oder Sulfonsäurehalogeniden

- 10 Zu einer Lösung des entsprechenden Säurehalogenids (1,5 Äquivalente), Triethylamin (2 Äquivalente) und *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP; katalytische Mengen) in Dichlormethan wurde bei 0°C das jeweilige Piperidin (1 Äquivalent) hinzugegeben. Man ließ auf RT erwärmen und über Nacht rühren. Nach Hydrolyse mit 10%iger wäßriger NH₄Cl-Lösung wurde
- 15 die organische Phase getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Essigester-Hexan-Gemische variabler Zusammensetzung) erhielt man die Zielverbindungen.

20 **8-(2-Benzyl oxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid (Beispiel 219)**

- In Analogie zu o.g. allgemeiner Vorschrift wurden 120 mg (0,42 mmol) 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid (Base, mit
- 25 wäßriger NaOH freigesetzt) mit 116 mg (0,63 mmol) Benzyl oxyacetylchlorid zu 60 mg (34%) 8-(2-Benzyl oxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid umgesetzt. Man erhielt ein farbloses Öl, welches bei längerem Stehenlassen bei Raumtemperatur langsam kristallisierte.

- 30 ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext.}): δ = 1,55-1,69 ppm (m, 2H, CH₂); 1,75-1,85 ppm (m, 2H, CH₂); 2,92 ppm (s, 2H, CH₂); 3,20-3,32 ppm (m, 1H,

CH₂); 3,35-3,48 ppm (m, 1H, CH₂); 3,50-3,60 (m, 1H, CH₂); 3,94-4,05 ppm (m, 1H, CH₂); 6,95-7,05 ppm (m, 1H, NH); 7,15-7,35 ppm (m, 10H, Aryl-H).

5 ***R,R*-8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid (Beispiel 220)**

Wie oben beschrieben wurden 490 mg (1,24 mmol) an *R,R*-1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid (Base, mit wäßriger NaOH freigesetzt) mit 410 mg (1,86 mmol) 5-Chlorthiophen-2-sulfonylchlorid zu 480 mg (72%) 8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid umgesetzt. Man erhielt einen farblosen kristallinen Feststoff.

15 ¹H-NMR-Spektrum (d₆-DMSO/TMS_{ext}): δ = 1,40-1,55 ppm (m, 1H, CH₂); 1,60-2,05 ppm (m, 8H, CH₂); 2,10-2,30 ppm (m, 1H, CH₂); 2,93-3,05 ppm (m, 2H, CH₂); 2,00 ppm (m, 2H, CH₂); 3,41-3,55 ppm (m, 2H, CH₂); 3,75-3,88 ppm (m, 1H, CH); 4,20-4,32 ppm (m, 1H, CH); 4,42-4,60 ppm (m, 2H, O-CH₂); 6,42-6,48 (d, 1H, Aryl-H); 7,00 ppm (d, *J* = 3 Hz, 1H, Aryl-H); 7,22-20 7,40 ppm (m, 5H, Aryl-H).

Nach diesem Verfahren werden die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt; alternativ ist die Herstellung auch parallelsynthetisch in halbautomatisierter Weise möglich.

25

Tabelle 1

Beispiel	Verbindung
1	3-(1H-Indol-3-yl)-2-[[8-(4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäure methyl ester
2	{4-[(8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl)-amino]-benzyl}-phosphonsäurediethylester
3	(4-Cycloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
4	[8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-

Beispiel	Verbindung
	phenyl-piperazin-1-yl)-methanon
5	8-(2-Chlor-4-nitro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopentylamid
6	(4-Naphthalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-(8-phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
7	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure phenethyl-amid
8	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (1-phenyl-ethyl)-amid
9	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(3,4-Dichlor-phenyl)-ethyl]-amid
10	4-Diethylamino-benzoic säure N'-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-hydrazid
11	8-(3-Chlor-4-fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid
12	8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure phenethyl-amid
13	8-Benzolsulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-dimethylamino-ethyl)-amid
14	[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
15	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid
16	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amid
17	8-(5-Fluor-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-acetylamino-ethyl)-amid
18	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzyl-phenethyl-amid
19	8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-dimethylamino-ethyl)-amid
20	8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
21	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid
22	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (4-phenoxy-phenyl)-amid
23	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (1-p-tolyl-ethyl)-amid
24	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3-fluor-benzylamid
25	2-Phenyl-1-[4-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethanone
26	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [1-(4-trifluormethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid
27	[8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
28	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzyl-(2-cyano-ethyl)-amid
29	[8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon
30	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid
31	(3-Methyl-4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-

Beispiel	Verbindung
	spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
32	[4-(1-Phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
33	[4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
34	8-(2-Chlor-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopentylamid
35	(4-Naphthalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[8-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
36	8-[3-Phenyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (pyridin-3-ylmethyl)-amid
37	8-(5-Fluor-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-dimethylamino-ethyl)-amid
38	8-(4-Nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
39	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3-fluor-5-trifluormethyl-benzylamid
40	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzhydryl-amid
41	8-[3-Phenyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-cyano-ethyl)-amid
42	[[8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-essigsäureethylester
43	8-(3-Dimethylamino-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-cyano-ethyl)-amid
44	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [1-(naphthalen-2-ylcarbonyl)-ethyl]-amid
45	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (1-p-tolyl-ethyl)-amid
46	[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-[8-phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
47	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyl-oxy-cyclopentyl)-amid
48	8-Acetyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
49	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 2,5-difluor-benzylamid
50	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (1-naphthalin-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yl)-amid
51	8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 2-ethoxy-benzylamid
52	8-(4-Ethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
53	2-[[8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-succinic säure 1-allyl ester 4-tert-butyl ester
54	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure naphthalen-2-ylamid
55	4-[[8-(2-Phenyl-cyclopropanecarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carbonsäure ethyl ester
56	4-[[8-(2,4-Difluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carbonsäure ethyl ester
57	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-dimethylamino-ethyl)-amid
58	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid

Beispiel	Verbindung
59	8-(4-Methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid
60	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(4-chlor-phenyl)-ethyl]-amid
61	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid
62	4-([8-(4-Brom-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino)-piperidine-1-carbonsäure ethyl ester
63	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3,5-dichlor-benzylamid
64	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [1-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid
65	3-(4-Naphthalin-2-ylmethyl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfon säure dimethylamid
66	3-([8-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino)-propionsäure ethyl ester
67	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
68	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3,4-dimethoxy-benzylamid
69	(8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
70	3-(4-Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfon säure dimethylamid
71	[8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
72	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3-fluor-4-trifluormethyl-benzylamid
73	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
74	4-([8-(Butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl)-amino]-piperidin-1-carbonsäure ethyl ester
75	8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-phenyl-cyclopropyl)-amid
76	[8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(5-methyl-pyrazine-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon
77	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 2,4-difluor-benzylamid
78	8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(3-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
79	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2,2-diphenyl-ethyl)-amid
80	3-[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfon säure dimethylamid
81	3-([8-(3,5-Difluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino)-propionsäure ethyl ester
82	8-(Propane-1-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure isobutyl-amid
83	[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
84	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid
85	8-Butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure phenylamid
86	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-

Beispiel	Verbindung
	carbonsäure cyclooctylamid
87	8-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
88	8-(4-Bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure isobutyl-amid
89	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [3-(methyl-phenyl-amino)-propyl]-amid
90	4-[[8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-piperidine-1-carbonsäure ethyl ester
91	[8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-fluor-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
92	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid
93	2-(3,4-Difluor-phenyl)-1-[4-[8-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperazin-1-yl]-ethanon
94	8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
95	3-[[8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäure ethyl ester
96	8-[2-(3-Chlor-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
97	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzyl-phenethyl-amid
98	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzyl-phenethyl-amid
99	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-cyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amid
100	8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-cyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
101	8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid
102	8-(Pyridin-4-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
103	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure ethyl-(2-methyl-allyl)-amid
104	8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
105	8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure isobutyl-amid
106	8-(3-Phenyl-acryloyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
107	8-(4-Trifluormethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
108	8-(4-Trifluormethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
109	8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid
110	8-(3-Fluor-4-trifluormethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
111	8-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
112	8-(2,4-Difluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
113	[[8-(3-Chlor-thiophen-2-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-

Beispiel	Verbindung
	carbonyl]-amino}-essig säure ethyl ester
114	4-Oxo-4-{3-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-butter säure methyl ester
115	8-(2-Ethylsulfanyl-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
116	3-[[8-(2-Chlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäure ethyl ester
117	8-(4-Trifluormethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
118	8-(4-Phenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
119	[8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon
120	8-(2-Chlor-5-trifluormethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
121	8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
122	4-{[8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-piperidin-1-carbonsäure ethyl ester
123	8-(2-Phenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
124	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
125	8-(2-Methylsulfanyl-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure isobutyl-amid
126	8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopentylamid
127	8-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
128	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (naphthalin-1-ylmethyl)-amid
129	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-amid
130	8-(4-Bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (pyridin-4-ylmethyl)-amid
131	8-(4-Methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
132	8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3-chlor-benzylamid
133	(8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
134	(8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanon
135	8-(4-Trifluormethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
136	8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
137	8-(4-Fluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure isobutyl-amid
138	2-(3-Isobutylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonyl)-benzoesäure methyl ester
139	2-[[8-(Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl)-amino]-3-phenyl-propionsäure tert-butyl ester
140	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-

Beispiel	Verbindung
	carbonsäure [1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid
141	8-(4-Brom-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
142	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
143	4-[8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperazine-1-carbonsäure benzyl ester
144	3-(4-Cycloheptyl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfon säure dimethylamid
145	4-Methyl-2-[[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-pentansäure tert-butyl ester
146	8-(3-Chlor-2-fluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
147	2-[[8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-4-methyl-pentanoic säure tert-butyl ester
148	3-[[8-(6-Chlor-2-fluor-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäure ethyl ester
149	8-(2-Phenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
150	8-(5-Fluor-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
151	[8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
152	8-(2-Chlor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
153	8-(2-Phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopentylamid
154	8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
155	1-[8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäure ethyl ester
156	8-(2-Chlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
157	8-(2,3-Dichlor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
158	8-Hexanoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
159	8-(2,3-Difluor-4-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
160	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2,5-dimethoxy-benzyl)-furan-2-ylmethyl-amid
161	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
162	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 3-methoxy-benzylamid
163	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
164	8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid
165	8-(4-Trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(3,4-Dichlor-phenyl)-ethyl]-amid
166	8-[2-(3-Chlor-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
167	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-

Beispiel	Verbindung
	cyano-ethyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid
168	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(4-Chlor-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid
169	8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
170	8-(2,6-Difluor-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
171	8-(2-Benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
172	8-(2,3-Dichlor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure phenylamid
173	8-(5-Bromo-2-methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopentylamid
174	Essig säure 2-(3-benzylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl ester
175	8-[3-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
176	[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(4-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
177	8-[3-(2-Chlor-6-fluor-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
178	8-(Naphthalin-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure isobutyl-amid
179	1-[8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäure ethyl ester
180	8-(3-Difluormethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
181	8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure phenylamid
182	8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-phenyl-cyclopropyl)-amid
183	8-(4-Phenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
184	8-(3-Chlor-4-fluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
185	8-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
186	[8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
187	8-(4-Trifluormethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (pyridin-4-ylmethyl)-amid
188	Benzoessäure 2-(3-cyclopentylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonyl)-benzyl ester
189	3-[4-(4-tert-Butyl-benzyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfon säure dimethylamid
190	{[8-(2-Ethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-essig säure ethyl ester
191	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
192	8-(Naphthalin-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
193	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (3-phenyl-propyl)-amid
194	8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-

Beispiel	Verbindung
	carbonsäure (2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid
195	1-[8-(4-tert-Butyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäure ethyl ester
196	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(3-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-amid
197	8-[3-(2,6-Dichlor-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
198	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [1-(naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid
199	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
200	3-(4-Chlor-phenyl)-2-[[8-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäure methyl ester
201	8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
202	8-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-phenoxy-ethyl)-amid
203	8-(2-Phenoxy-pyridin-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
204	8-(Naphthalin-2-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure cyclopropylmethyl-amid
205	8-(3-Chlor-4-fluor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
206	8-(2-Phenyl-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-cyano-ethyl)-amid
207	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure 2-fluor-benzylamid
208	8-(3-Chlor-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (thiophen-2-ylmethyl)-amid
209	(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-[8-(2,5-Dichlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
210	8-(3-Chlor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
211	(4-Benzyl-piperidin-1-yl)-[8-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
212	8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
213	8-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [1-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-amid
214	4-Methyl-2-[[8-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-pentansäure tert-butyl ester
215	[4-(4-Fluor-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-(8-phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
216	8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure [2-(ethyl-m-tolyl-amino)-ethyl]-amid
217	8-(2,5-Dimethyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
218	(4-Cycloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(4-fluor-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
219	8-(2-Benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
220	R,R-8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid

Pharmakologische Testung

Erfindungsgemäße substituierte 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivate wurden folgenden pharmakologischen Tests unterworfen:

5

Bindungsuntersuchungen am Natriumkanal

Bindungsstelle 2 (BTX-Bindung):

Die Bindungsstelle 2 des Natriumkanals ist die sogenannte Batrachotoxin- (BTX) Bindungsstelle. Als Ligand wurde [^3H]-Batrachotoxinin A20 α -Benzoat (10 nM im Ansatz) eingesetzt. Diese Ionenkanal-Partikel (Synaptosomen) wurden aus dem Ratten-Cerebrocortex nach Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) angereichert. Als unspezifische Bindung ist die Radioaktivität definiert, die in Gegenwart von Veratridin gemessen wird. Inkubation bei 37°C für 120 min. Die Assaybedingungen sind nach der Veröffentlichung von Pauwels, Leysen und Laduron (P.J. Pauwels, J.E. Leysen und P.M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298) durchgeführt worden.

Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in diesem Assay getestet; die Meßergebnisse sind in Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2

Beispiel	BTX-Bindung, 10 μM , %Hemmung
1	68
2	55
3	78
5	64
6	49
8	63
11	69
14	79
15	88
16	60
18	53

Beispiel	BTX-Bindung, 10 μ M, %Hemmung
19	66
20	69
21	63
23	60
24	41
26	84
27	74
28	52
30	56
31	80
32	66
33	67
35	50
37	70
38	65
40	47
45	49
47	71
48	43
50	87
52	63
53	47
55	47
57	45
61	79
62	49
63	38
64	91
65	67
67	80
69	50
71	54
73	75
74	47
79	83
80	44
83	72
84	58
85	62
87	42
88	45
89	81
91	72
92	65
93	52
96	72
97	79
98	56
99	50

Beispiel	BTX-Bindung, 10 μ M, %Hemmung
102	43
103	53
106	62
108	43
115	48
119	72
121	42
124	54
126	56
127	70
133	47
135	85
136	44
140	60
141	61
144	53
146	67
149	40
150	86
152	56
153	41
155	48
156	70
160	75
163	40
164	52
166	58
168	69
169	48
170	59
171	44
172	60
173	62
176	76
177	45
179	55
180	57
181	50
182	47
183	68
184	73
186	56
188	77
189	69
191	75
192	87
193	66
194	68
195	85

Beispiel	BTX-Bindung, 10 μ M, %Hemmung
196	51
197	70
199	67
201	61
205	53
207	56
208	74
209	61
210	62
211	48
212	58
214	61
216	64
217	51
218	79

Untersuchungen zur Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (NA-Uptakehemmung)

5

Um diese in vitro-Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P₂“-Fraktion Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird.

10

Für den NA-Uptake werden diese vesikulären Partikel aus dem Hypothalamus männlicher Rattengehirne isoliert.

Folgende Kenndaten wurden für den NA-Transporter ermittelt:

15

NA-Uptake : $K_m = 0,32 \pm 0,11 \mu M$

(Jeweils N = 4, d.h. Mittelwerte \pm SEM aus 4 unabhängigen Versuchsreihen, die in Dreifach-Parallelversuchen durchgeführt wurden).

20

Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilffert (1996) Arzneim.-Forsch./Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036).

Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in diesem Assay getestet; die Meßergebnisse sind in Tabelle 3 wiedergegeben:

5 **Tabelle 3**

Beispiel	NA-Uptake, 10µM, % Hemmung
3	59
4	45
5	53
7	50
8	48
9	77
11	41
12	54
13	43
14	70
15	41
18	64
20	70
21	61
22	42
23	49
27	80
30	48
31	66
32	43
33	42
37	52
38	44
42	47
44	48
45	59
47	92
50	50
55	50
64	61
65	63
67	59
69	56
73	93

Beispiel	NA-Uptake, 10µM, % Hemmung
75	65
78	42
79	58
80	60
84	67
89	68
96	49
97	83
98	82
101	43
102	48
103	47
104	49
105	53
106	47
107	42
108	42
109	40
110	45
111	40
112	45
113	50
114	42
115	55
116	60
117	46
118	46
119	43
120	40
121	55
122	41
123	42
124	49
125	40
126	67
127	51
128	45
129	43
130	61
131	57
132	46
133	48

Beispiel	NA-Uptake, 10 μ M, % Hemmung
134	51
135	56
136	53
137	49
138	49
139	51
140	83
141	61
142	49
143	47
144	56
145	46
146	61
149	50
150	48
153	45
155	41
156	60
163	62
164	80
165	55
166	53
167	63
168	79
169	64
170	43
171	73
172	41
173	60
176	52
177	47
178	51
179	49
180	61
181	51
182	73
183	67
184	62
185	45
186	63
187	44
188	49

Beispiel	NA-Uptake, 10 μ M, % Hemmung
189	45
191	74
192	41
193	47
194	65
195	41
196	40
197	41
198	52
199	78
200	43
201	58
203	58
204	48
205	46
207	50
208	52
209	51
210	42
211	49
212	55
213	46
214	45
215	42
216	40
217	40
218	44

Untersuchungen zur Serotonin-Wiederaufnahmehemmung (5HT-Uptakehemmung)

5

Um diese in vitro-Studien durchführen zu können, werden Synaptosomen aus Rattenhirnarealen frisch isoliert. Es findet jeweils eine sogenannte „P₂“-Fraktion Verwendung, die nach der Vorschrift von Gray und Whittaker (E.G. Gray und V.P. Whittaker (1962) J. Anat. 76, 79-88) präpariert wird.

10

Für den 5HT-Uptake werden diese vesikulären Partikel aus dem Hypothalamus männlicher Rattengehirne isoliert.

Eine detaillierte Methodenbeschreibung kann der Literatur entnommen werden (M.Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand und B. Wilffert (1996) *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036).

5

Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in diesem Assay getestet; die Meßergebnisse sind in Tabelle 4 wiedergegeben:

Tabelle 4

10

Beispiel	5HT-Uptake, 10µM, % Hemmung
1	47
2	55
3	51
4	54
5	59
6	54
9	75
10	40
14	78
15	55
16	60
17	46
19	80
24	40
25	51
26	65
27	49
28	43
29	42
31	69
33	57
35	44
37	70
39	65
40	45
41	70
43	41
44	80
46	40

Beispiel	5HT-Uptake, 10µM, % Hemmung
48	41
49	50
50	57
51	49
52	60
53	53
54	43
55	65
56	52
57	41
58	55
59	45
60	65
61	72
62	73
63	55
64	61
65	81
66	40
67	58
68	52
69	63
70	54
71	43
72	42
73	46
74	43
76	42
77	41
81	46
82	42
83	52
84	68
85	41
86	46
87	40
88	46
90	48
91	45
92	51
93	42
94	57

Beispiel	5HT-Uptake, 10µM, % Hemmung
95	54
99	44
100	43
101	46
104	41
109	56
130	64
144	41
147	67
148	47
150	70
152	41
154	48
156	41
157	52
158	42
159	40
160	50
161	44
162	40
164	54
165	41

α_{2A} -Assay

- 5 Hier wird über die Verdrängung eines markierten Liganden die Bindung gemessen. Der Test wurde durchgeführt nach einer Vorschrift von J.P. Devlin, „High throughput screening – the discovery of bioactive substances“, S. 275 – 453, Marcel Dekker, New York, 1997. Membranen, die Alpha-Rezeptoren der Subtypen (human) enthalten wurden käuflich
- 10 erworben.

Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in diesem Assay getestet; die Meßergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben:

Tabelle 5

Beispiel	alpha2A human, 1 μ M, % Hemmung
21	31
27	37
151	33

5 **Rezeptorbindung (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)**

- Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde an Hirnmembran-homogenaten (Homogenat von Cortex- und
- 10 Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt [B.M. Baron , B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P.Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].
- 15 Hierzu wurde Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Sacharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C
- 20 zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand
- 25 wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membran-sediment mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugen-röhrchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten. Dieses Membranhomogenat wurde im Rezeptorbindungstest eingesetzt.

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die Ansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β -Counter gemessen.

Erfindungsgemäße Verbindungen wurden in diesem Assay getestet; die Meßergebnisse sind in Tabelle 6 wiedergegeben:

Tabelle 6

Beispiel	GlyB-Bindung, 10 μ M, %Hemmung
34	37
36	38
137	36
174	41
175	91
190	89
202	59
206	39

Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels

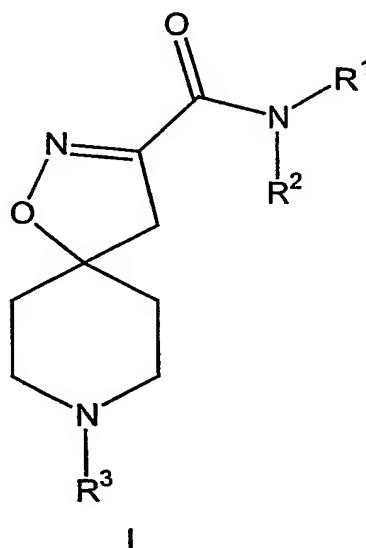
- 5 1 g des Hydrochlorids von 8-(2,5-Dichlorbenzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure[1-(3-methoxybenzyl)-pyrrolidin-3-yl]amid (Beispiel 64) wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

10

Ansprüche

1. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat der allgemeinen Formel (I)

5



10

in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate;

15

worin

20

R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-18} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, $(C_{1-12}$ -Alkyl)- C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-12}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-12}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder

NH-C(=O)-Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht H bedeutet,

oder

5

gemeinsam für $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q-$ mit m, n, p und q jeweils = 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, unter der Maßgabe, daß $m+n \geq 1$ und $p+q \geq 1$, oder für $-CH_2-CH_2-C(-Aryl)=CH-CH_2-$ stehen;

10

R^3 H, SO_2R^{12} oder COR^{13} bedeutet;

$R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ und R^{11} unabhängig voneinander H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $C(=O)R^{14}$ bedeuten;

15

Y $CR^{15}R^{16}$, NR^{17} oder O bedeutet;

20

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander C_{1-10} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $NR^{18}R^{19}$ bedeuten;

25

R^{14} H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder OR^{20} bedeutet;

30

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $C(=O)R^{21}$ bedeuten;

- R^{17} H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $C(=O)R^{22}$ bedeutet;
- 5 R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten;
- 10 R^{20} H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet;
- 15 R^{21} H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder OR^{23} bedeutet;
- 20 R^{22} H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder OR^{24} bedeutet; und
- R^{23} und R^{24} unabhängig voneinander H, C_{1-10} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten.
- 25 2. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
- R^1 und R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Heterocyclyl oder $NH-C(=O)$ -Aryl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1 und R^2 nicht H bedeutet,
- 30 oder

gemeinsam für $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-$
 $(CR^{10}R^{11})_q-$ mit $m = 1$, $n = 0$ oder 1 , $p = 1$ oder 2 und q
 $= 1$ oder 2 , oder für $-CH_2-CH_2-C(-Aryl)=CH-CH_2-$
 stehen;

- 5 R^3 SO_2R^{12} oder COR^{13} bedeutet;
 $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ und R^{11} unabhängig voneinander H,
 C_{1-8} -Alkyl oder $C(=O)R^{14}$ bedeuten;
 Y $CR^{15}R^{16}$ oder NR^{17} bedeutet;
 R^{12} C_{1-4} -Alkyl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-
 10 Aryl, Heterocyclyl oder $NR^{18}R^{19}$ bedeutet;
 R^{13} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-10} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl oder
 Heterocyclyl bedeutet;
 R^{14} OR^{20} bedeutet;
 R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander H, Aryl oder $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl
 15 bedeuten;
 R^{17} H, C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl
 oder $C(=O)R^{22}$ bedeutet;
 R^{18} und R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten;
 R^{20} C_{1-6} -Alkyl bedeutet;
 20 R^{22} Aryl, $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder OR^{24} bedeutet;
 und
 R^{24} C_{1-6} -Alkyl oder $(C_{1-4}$ -Alkyl)-Aryl bedeutet.

3. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß
 25 Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 R^1 C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl,
 Aryl, $(C_{1-3}$ -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, $(C_{1-3}$ -Alkyl)-
 Heterocyclyl oder $NH-C(=O)$ -Aryl bedeutet; und
 R^2 H, C_{1-4} -Alkyl, $(C_{1-3}$ -Alkyl)-Aryl oder $(C_{1-3}$ -Alkyl)-
 30 Heterocyclyl bedeutet.

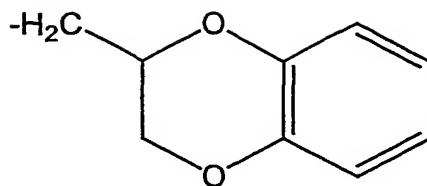
4. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß
- R¹ unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, N-Alkyl-N-Arylamin, N,N-Dialkylamin, Amid, Carboxyalkyl,
- 5 Carboxybenzyl substituiertes Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Methylpropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, 3-Methylbutyl oder CH₂-C(CH₃)=CH₂, insbesondere Methyl, Ethyl, CH₂-C(CH₃)=CH₂,
- 10 CH(C(=O)OCH₂CH=CH₂)-CH₂C(=O)O-tert.-Butyl, 2-Cyanoethyl, CH₂-CH₂-NH-C(=O)CH₃, 2-(N-Ethyl-N-(3-methylphenyl)amino)-ethyl, 2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl, 2-(C(=O)-NH-(β-Naphthyl)-ethyl, 1,2-(Di-
- 15 (C(=O)O-tert.-butyl)ethyl, 3-(N-Methyl-N-phenylamino)-propyl, 1-(C(=O)O-Benzyl)-3-methyl-butyl, 1-(C(=O)O-Butyl)-3-methyl-butyl, CH₂CO₂Ethyl, CH₂-CH₂CO₂Ethyl, CH₂-CH₂-OPhenyl, CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₃;
- unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, Alkyl, Aryl, Carboxyalkyl, Carboxybenzyl, O-Alkyl, O-Benzyl
- 20 substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Bicyclo[3.1.1]heptan-3-yl, insbesondere 2-Phenylcyclopropyl, 2-(O-Benzyl)-cyclopentyl, 2-(Carboxyethyl)cyclohexyl, 7,7-Dimethyl-2-methylbicyclo[3.1.1]heptan-3-yl;
- 25 Cyclopropylmethyl, 7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethyl;
- unsubstituiertes oder mit Phenoxy, -CH₂-P(=O)(OEt)₂ substituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl;
- 30 CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Aryl, CH(CH₃)-Aryl, CH(CH₃)-CH₂-Aryl, CH₂-CH-(Aryl)₂, CH(CO₂Alkyl)-CH₂-Aryl, CH₂-CH₂-CH-

(Aryl)₂, wobei Aryl unsubstituiertes Phenyl, 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder mit F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, Alkyl, CF₃, Alkoxy, Alkylendioxy substituiertes Phenyl ist, insbesondere Benzyl, -CH₂-Naphth-1-yl, 2-Fluorbenzyl, 3-Fluorbenzyl, 3-Chlorbenzyl, 3-Methoxybenzyl, 2-Ethoxybenzyl, 2,4-Difluorbenzyl, 3,5-Dichlorbenzyl, 3-Fluor-5-trifluormethylbenzyl, 3-Fluor-4-trifluormethylbenzyl, 2-Chlor-6-fluorbenzyl, 2,5-Dimethoxybenzyl, 2-Chlor-6-methylbenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, 3,4-Dioxymethylenbenzyl, CH(CH₃)-Phenyl, CH(CH₃)-(4-CH₃-Phenyl), CH(CH₃)-(4-Nitrophenyl), CH(CH₃)-(2,3-Dioxyethylenphenyl), CH₂-CH₂-Phenyl, CH₂-CH₂-(2-Fluorphenyl), CH₂-CH₂-(3-Fluorphenyl), CH₂-CH₂-(4-Fluorphenyl), CH₂-CH₂-(4-Chlorphenyl), CH₂-CH₂-(3,4-Dichlorphenyl), CH₂-CH₂-(3-Methoxyphenyl), CH₂-CH₂-(2,5-Dimethoxyphenyl), CH(CO₂-tert.-Butyl)-CH₂-Phenyl, CH(CO₂-Methyl)-CH₂-(4-Chlorphenyl), CH₂-CH(Phenyl)₂, CH(CH₃)-CH₂-(4-Chlorphenyl), CH₂-CH₂-CH(Phenyl)₂, CH₂-CH₂-CH₂-Phenyl;

unsubstituiertes oder mit Aryl, Alkylaryl oder Carboxyethyl substituiertes Pyrrolidin oder Piperidin, insbesondere Pyrrolidin-3-yl, N-(4-Trifluorbenzyl)-pyrrolidin-3-yl, N-(3-Methoxybenzyl)-pyrrolidin-3-yl, N-(CH₂-(β-Naphthyl)-pyrrolidin-3-yl oder N-(Carboxyethyl)-piperidin-4-yl;

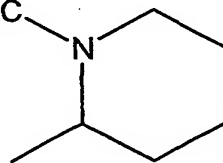
unsubstituiertes oder mit Alkyl, F, Cl, Br, I, -CN, Aryl, Alkylaryl substituiertes (CH₂)₁₋₃-Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl für Furanyl, Benzofuranyl, 1,4-Dioxanyl, Benzo-1,4-dioxanyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrrolidinyl, 1H-Indolyl, Imidazolyl, Piperidinyl, Tetrahydrofuranyl steht, insbesondere CH₂-Furan-2-yl, 5-Methylfuran-2-yl CH₂-

80



Benzofuran-2-yl, CH₂-
 Thien-2-yl, CH₂-Pyridin-3-yl, CH₂-Pyridin-4-yl, CH₂-
 CH₂-Pyridin-2-yl, CH₂-CH₂-(1H-Indol-3-yl), CH₂-CH₂-
 Pyrrolidin-1-yl, CH₂-(N-2,6-Dichlorbenzylpyrrolidin-3-yl),
 CH₂-CH₂-(N-Methyl-pyrrolidin-2-yl), -(CH₂)₃-Imidazol-1-
 yl, CH₂-(Tetrahydrofuran-2-yl) oder

-H₂C-H₂C-H₂C-



, oder CH(CO₂Methyl)-

CH₂-(1H-Indol-3-yl);

NH-C(=O)-(4-Diethylaminophenyl) bedeutet; und

H;

unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN substituiertes

Methyl, Ethyl oder CH₂-C(CH₃)=CH₂, insbesondere

Methyl, Ethyl, 2-Cyanoethyl, CH₂-C(CH₃)=CH₂;

unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, Methoxy,

Ethoxy substituiertes Benzyl oder Phenethyl,

insbesondere Benzyl, 4-Fluorbenzyl, 2-Chlor-6-

Fluorbenzyl, 2,5-Dimethoxybenzyl, Phenethyl; oder

CH₂-Furanyl, insbesondere CH₂-Furan-2-yl, CH₂-

Benzofuranyl, insbesondere CH₂-Benzofuran-2-yl, CH₂-

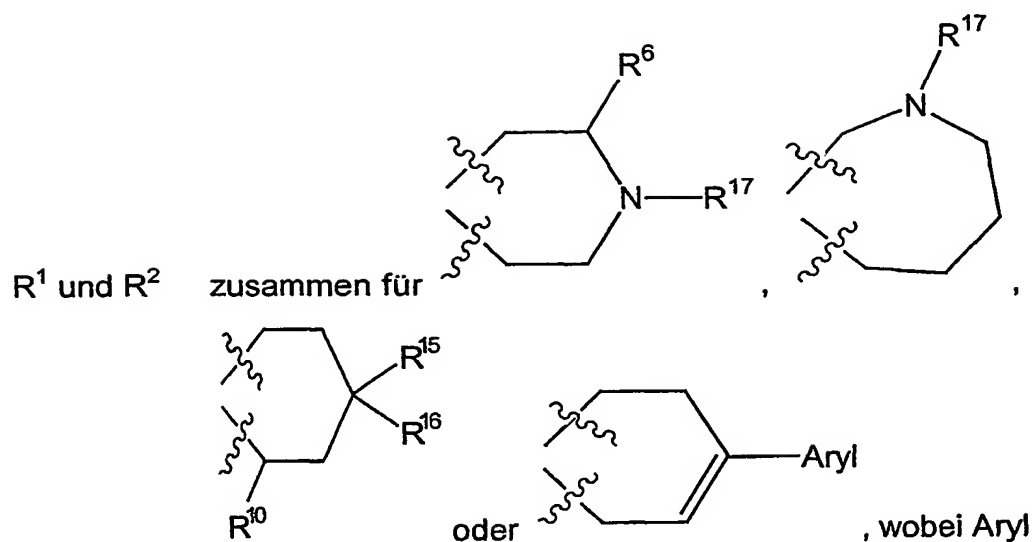
Pyridinyl, insbesondere CH₂-Pyridin-3-yl, CH₂-

Tetrahydrofuranyl, insbesondere CH₂-Tetrahydrofuran-

2-yl, CH₂-CH₂-Pyridinyl, insbesondere CH₂-CH₂-

Pyridin-2-yl, bedeutet.

- 25 5. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß
 Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß



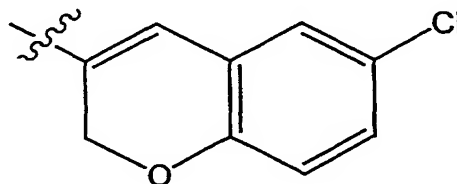
- 5 R⁶ H oder C₁₋₄-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet;
 R¹⁰ H, C(=O)OMethyl, C(=O)OEthyl, C(=O)O-n-Propyl,
 C(=O)O-iso-Propyl, C(=O)O-n-Butyl, C(=O)O-tert.-Butyl
 bedeutet;
- 10 R¹⁵ H oder CH₂-Aryl bedeutet;
 R¹⁶ H bedeutet;
 R¹⁷ H;
 C₃₋₈-Cycloalkyl, insbesondere Cycloheptyl;
 Aryl, insbesondere unsubstituiertes oder mit Methyl,
 Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F,
 15 Cl, Br, I, -CN, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-
 Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy substituiertes Phenyl
 oder Naphthyl;
 ((CH₂)₁₋₃-Alkyl)-Aryl oder CH(CH₃)-Aryl, wobei Aryl
 unsubstituiertes oder mit Alkyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN,
 20 Alkoxy substituiertes Phenyl oder Naphthyl bedeutet;
 unsubstituiertes oder mit Alkyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -
 CN, Alkoxy substituiertes Pyridinyl, Pyrazinyl oder
 Thieno[2,3-d]pyrimidinyl bedeutet; oder
 C(=O)R²² bedeutet; und

- 5 R^{22} Phenyl oder Alkoxy-substituiertes Phenyl, O-Methyl, O-Ethyl, O-n-Propyl, O-iso-Propyl, O-n-Butyl, O-tert.-Butyl, O-Benzyl, unsubstituiertes Benzyl, mit F substituiertes Benzyl, unsubstituiertes Pyrazinyl oder mit Alkyl substituiertes Pyrazinyl bedeutet.
6. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 R^6 H oder Methyl bedeutet;
 R^{10} H oder C(=O)OEthyl bedeutet;
 R^{15} H oder Benzyl bedeutet;
 R^{16} H bedeutet; und
 R^{17} H;
 Cycloheptyl;
- 15 Phenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Ethylphenyl, 3-Trifluormethyl, 4-Fluorphenyl, 4-Chlorphenyl, 2-Methoxyphenyl, 3,5-Dimethoxyphenyl, 3-Chlor-6-methylphenyl;
 Benzyl, CH₂-(4-tert.-Butylphenyl); CH₂-(β-Naphthyl),
 20 CH(CH₃)-Phenyl, (CH₂)₃-Phenyl;
 Pyridin-2-yl, (4-Trifluormethyl)-pyridin-2-yl, Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl; oder
 C(=O)-(4-Methoxyphenyl), C(=O)-Benzyl, C(=O)-CH₂-
 (3,4-Difluorphenyl), C(=O)-(2-Methylpyrazin-5-yl),
 25 C(=O)O-tert.-Butyl oder O-Benzyl bedeutet.
7. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
- 30 R^3 SO₂R¹² bedeutet;
 R^{12} Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, insbesondere n-Propyl;
 7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethyl;

- 5 Phenyl oder mit Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, OCF₃, CO₂Methyl substituiertes Phenyl; insbesondere 4-Methylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 4-Nitrophenyl, 2-CO₂Methyl-phenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 3-Fluor-6-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl;
- 10 Benzyl oder mit Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, OCF₃ substituiertes Benzyl;
- 15 unsubstituiertes oder mit Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy substituiertes Furanyl oder Thienyl, insbesondere Thien-2-yl, 5-Chlorthien-2-yl; oder
- 20 NR¹⁸R¹⁹ bedeutet; und
- R¹⁸ und R¹⁹ unabhängig voneinander H, Methyl oder Ethyl bedeuten.
8. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß
- 25 irgendeinem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
- R³ COR¹³ bedeutet; und
- R¹³ unsubstituiertes oder mit O-Methyl, O-Ethyl, O-(CH₂)₂-OCH₃, O-Benzyl, O-Phenyl, wobei Phenyl
- 30 unsubstituiert oder mit F, Cl, Br, I, -CN substituiert ist, O-C(=O)-Methyl, O-C(=O)-Ethyl substituiertes Methyl, Ethyl, C(=O)OMethyl, n-Propyl, iso-Propyl, 2-Methylpropyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl oder 3-

- 5 Methylbutyl, insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$, $\text{CH(CH}_3\text{)-O-Phenyl}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)OCH}_3$, $\text{C(CH}_3\text{)}_2\text{-OC(=O)CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-O-Benzyl}$, $\text{CH}_2\text{-O-(3-Chlorphenyl)}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-Phenyl}$, $\text{CH(OC(=O)Methyl)CH}_3$; Cyclopropyl, 2-Phenylcyclopropyl, 1-Adamantyl; unsubstituiertes oder mit F, Cl, Br, I, -CN, Phenyl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, tert.-Butoxy, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , SCF_3 , SCHF_2 , SCH_2F , SCH_3 , $\text{CH}_2\text{OC(=O)Phenyl}$, -N(CH_3) substituiertes Phenyl oder Naphthyl, insbesondere 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 4-Phenylphenyl (4-Biphenyl), 4-Ethylphenyl, 4- CF_3 -Phenyl, 4-Methoxyphenyl, 2-Ethoxyphenyl, 4-tert.-Butyl, 3- OCF_3 -Phenyl, 4- OCF_3 -Phenyl, 4- SCF_3 -Phenyl, 3- SCF_2 -Phenyl, 2- $\text{CH}_2\text{-OC(=O)Phenyl}$, 3-Dimethylaminophenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 3-Chlor-4-fluorphenyl, 3-Chlor-2-fluorphenyl, 4- CF_3 -3-Fluorphenyl, 3- CF_3 -6-Fluorphenyl, 4-Brom-3-methylphenyl, 2-Chlor-4-nitrophenyl, 2,3,4,5,6-Pentafluorphenyl, 2,6-Difluor-3-methylphenyl, 2,3-Difluor-4-methylphenyl, 2-Chlor-5-methyl-6-fluorphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl; unsubstituiertes oder substituiertes (C_{1-2} -Alkyl)-Aryl, insbesondere Benzyl, Phenethyl, $\text{CH(C}_2\text{H}_5\text{)-Phenyl}$, $\text{CH(NH-SO}_2\text{-(4-Methylphenyl))-CH}_2\text{-Phenyl}$, CH=CH-Phenyl , $\text{CH=CH-(3-Trifluorphenyl)}$; oder
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 unsubstituiertes oder Alkyl-substituiertes Furanyl, Benzofuranyl, unsubstituiertes oder mit Alkyl, CF_3 , Aryl, O-Phenyl, Chlor, S-Methyl, S-Ethyl substituiertes

Thienyl, Pyridinyl, Pyrazolyl, Benzodihydropyranyl, Isooxazolyl, insbesondere 1,5-Dimethylfuran-3-yl, 2-Methyl-5-tert.-butyl-furan-3-yl, 3-Chlorthien-2-yl 1-(4-Chlorphenyl)-5-trifluormethyl-pyrazol-4-yl, 1-Methyl-3-



5

tert.-butyl-pyrazol-5-yl, Pyridin-4-yl, 2-Methylthiopyridin-3-yl, 2-Ethylthiopyridin-3-yl, 2-Phenoxypyridin-3-yl, 2-Chlorpyridin-3-yl, 5-Methyl-3-(2,6-Dichlorphenyl)-isoxazol-4-yl, 5-Methyl-3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-isoxazol-4-yl bedeutet.

10

9. Substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

15

- 3-(1H-Indol-3-yl)-2-{[8-(4-trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-propionsäuremethylester
- {4-[(8-Phenylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-benzyl}-phosphonsäurediethylester
- (4-Cycloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiophene-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 20 • [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(2-Chloro-4-nitro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopentylamid
- (4-Naphthalin-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-(8-phenylmethansulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- 25 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurephenethylamid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(1-phenyl-ethyl)-amid

- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 4-Diethylamino-benzoesäure N'-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-hydrazide
- 5 • 8-(3-Chloro-4-fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amid
- 8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurephenethyl-amid
- 10 • 8-Benzolsulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- [4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-amid
- 15 • 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amid
- 8-(5-Fluoro-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-acetylamino-ethyl)-amid
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzyl-phenethyl-amid
- 20 • 8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 8-Phenylmethansulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 25 • 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(4-phenoxy-phenyl)-amid
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(1-p-tolyl-ethyl)-amid
- 30

- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-3-fluoro-benzylamid
- 2-Phenyl-1-{4-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanone
- 5 • 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(4-trifluoromethyl-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid
- [8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-otolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-10 benzyl-(2-cyano-ethyl)-amid
- [8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-(4-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-amid
- 15 • (3-Methyl-4-m-tolyl-piperazin-1-yl)-[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(1-Phenyl-ethyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- [4-(2,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[8-(toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 20 • 8-(2-Chloro-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-cyclopentylamid
- (4-Naphthalen-2-ylmethyl-piperazin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 25 • 8-[3-Phenyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(pyridin-3-ylmethyl)-amid
- 8-(5-Fluoro-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 8-(4-Nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 30

- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-3-fluoro-5-trifluoromethyl-benzylamid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzhydryl-amid
- 5 • 8-[3-Phenyl-2-(toluol-4-sulfonylamino)-propionyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-amid
- [(8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl)-amino]-essigsäureethylester
- 8-(3-Dimethylamino-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(2-cyano-ethyl)-amid
- 10 • 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(naphthalin-2-ylcarbamoylethyl)-amid
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(1-p-tolyl-ethyl)-amid
- 15 • [4-(4-Chloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(8-phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-Acetyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 20 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-2,5-difluoro-benzylamid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(1-naphthalin-2-ylmethyl-pyrrolidin-3-yl)-amid
- 8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-2-ethoxy-benzylamid
- 25 • 8-(4-Ethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 2-[[8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-bernsteinsäure-1-allylester-4-tert-butylester
- 30 • 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-naphthalin-2-ylamid

- 4-{{8-(2-Phenyl-cyclopropanecarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-piperidin-1-carbonsäureethylester
- 4-{{8-(2,4-Difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-piperidin-1-carbonsäureethylester
- 5 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(2-dimethylamino-ethyl)-amid
- 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(4-Methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid
- 10 • 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(4-chloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethyl]-amid
- 15 • 4-{{8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-piperidin-1-carbonsäureethylester
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-3,5-Dichloro-benzylamid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(3-methoxy-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-amid
- 20 • 3-(4-Naphthalin-2-ylmethyl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonsäure dimethylamid
- 3-{{8-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester
- 25 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure3,4-dimethoxy-benzylamid
- 30 • (8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon

- 3-(4-Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonsäuredimethylamid
- [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3,5-dimethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 5 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzylamid
- 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 4-[(8-Butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl)-amino]-piperidin-1-carbonsäureethylester
- 10 • 8-(Toluol-4-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-phenyl-cyclopropyl)-amid
- [8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(5-methyl-pyrazine-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 15 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-2,4-difluoro-benzylamid
- 8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(3-fluoro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2,2-diphenyl-ethyl)-amid
- 20 • 3-[4-(3-Phenyl-propyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonsäuredimethylamid
- 3-{[8-(3,5-Difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-propionsäureethyl ester
- 25 • 8-(Propane-1-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureisobutyl-amid
- [4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid
- 30 • 8-Butyryl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurephenylamid

- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclooctylamid
- 8-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 5 • 8-(4-Bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[3-(methyl-phenyl-amino)-propyl]-amid
- 10 • 4-[[8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-piperidin-1-carbonsäureethylester
- [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid
- 15 • 2-(3,4-Difluoro-phenyl)-1-{4-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethanon
- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 3-[[8-(2-Methyl-5-nitro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester
- 20 • 8-[2-(3-Chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzyl-phenethyl-amid
- 25 • 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzyl-phenethyl-amid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-pyridin-3-ylmethyl-amid
- 8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
- 30

- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-methyl-pyridin-3-ylmethyl-amid
- 8-(Pyridine-4-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 5 • 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureethyl-(2-methyl-allyl)-amid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(2-fluoro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 10 • 8-(3-Phenyl-acryloyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 15 • 8-(4-Trifluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(5-methyl-furan-2-ylmethyl)-amid
- 8-(3-Fluoro-4-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 20 • 8-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-ylmethanesulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 8-(2,4-Difluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amid
- 25 • {[8-(3-Chloro-thiophen-2-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-essigsäureethylester
- 4-Oxo-4-{3-[(thiophen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl}-buttersäuremethylester
- 8-(2-Ethylsulfanyl-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 30

- 3-[[8-(2-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-propionsäureethylester
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 5 • 8-(4-Phenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- [8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-(2-Chloro-5-trifluoromethyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 10 • 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 4-[[8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-piperidin-1-carbonsäureethylester
- 15 • 8-(2-Phenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(2-Methylsulfanyl-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 20 • 8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopentylamid
- 8-(4-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 25 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(naphthalin-1-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-(4-Bromo-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
- 30

- 8-(4-Methoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-3-chloro-benzylamid
- 5 • (8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-o-tolyl-piperazin-1-yl)-methanon
- (8-Phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-methanon
- 8-(4-Trifluoromethylsulfonyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 10 • 8-(Thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(4-Fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 15 • 2-(3-Isobutylcarbonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonyl)-benzoesäuremethylester
- 2-[(8-Dimethylsulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl)-amino]-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-ethyl]-amid
- 20 • 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(3-imidazol-1-yl-propyl)-amid
- 25 • 4-[8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperazine-1-carbonsäurebenzylester
- 3-(4-Cycloheptyl-piperazine-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonsäuredimethylamid
- 4-Methyl-2-[[8-(thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino]-pentansäure-tert-butylester
- 30

- 8-(3-Chloro-2-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 2-{[8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-4-methyl-pentansäure-tert-butylester
- 5 • 3-{[8-(6-Chloro-2-fluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-propionsäureethylester
- 8-(2-Phenoxy-propionyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(5-Fluoro-2-methyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 10 • [8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanon
- 8-(2-Chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 15 • 8-(2-Phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopentylamid
- 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 1-[8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäureethylester
- 20 • 8-(2-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(2,3-Dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 25 • 8-Hexanoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid
- 8-(2,3-Difluoro-4-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopropylmethyl-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2,5-dimethoxy-benzyl)-furan-2-ylmethyl-amid
- 30

- 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-3-methoxy-benzylamid
- 5 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid
- 10 • 8-(4-Trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(3,4-Dichloro-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-[2-(3-Chloro-phenoxy)-acetyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid
- 15 • 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(4-chloro-phenyl)-1-methyl-ethyl]-amid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(2,6-Difluoro-3-methyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 20 • 8-(2-Benzyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 8-(2,3-Dichloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurephenylamid
- 25 • 8-(5-Bromo-2-methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurecyclopentylamid
- Essigsäure-2-(3-benzylcarbamoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-yl)-1,1-dimethyl-2-oxo-ethylester
- 8-[3-(2-Chloro-6-fluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-30 2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid

- [4-(3-Phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-[8-(4-trifluoromethoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-[3-(2-Chloro-6-fluoro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 5 • 8-(Naphthalincarbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäureisobutyl-amid
- 1-[8-(5-tert-Butyl-2-methyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäureethylester
- 8-(3-Difluoromethylsulfanyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurebenzylamid
- 10 • 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäurephenylamid
- 8-(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(2-phenyl-cyclopropyl)-amid
- 15 • 8-(4-Phenoxy-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(3-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 8-(5-tert-Butyl-2-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-amid
- 20 • [8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-[4-(3-phenyl-propyl)-piperazin-1-yl]-methanon
- 8-(4-Trifluoromethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(pyridin-4-ylmethyl)-amid
- 25 • Benzoe säure 2-(3-cyclopentylcarbamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-carbonyl)-benzyl ester
- 3-[4-(4-tert-Butyl-benzyl)-piperazine-1-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-8-sulfonsäuredimethylamid
- {[8-(2-Ethoxy-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-essigsäureethylester
- 30

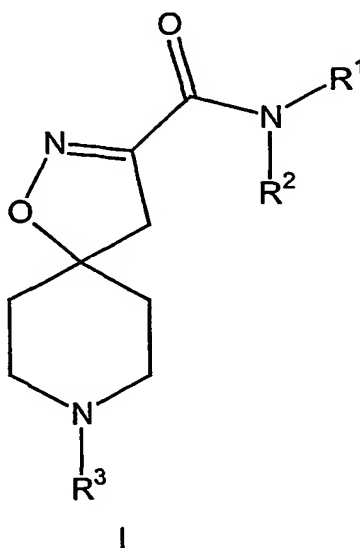
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(Naphthalin-1-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 5 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(3-phenyl-propyl)-amid
- 8-(5-Chloro-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-ylmethyl)-amid
- 1-[8-(4-tert-Butyl-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäure-ethyl ester
- 10 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethyl]-amid
- 8-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-methyl-isoxazole-4-carbonyl]-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- 15 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(naphthalin-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 3-(4-Chloro-phenyl)-2-[[8-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-propionic säure methyl ester
- 20 • 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-benzyloxy-cyclopentyl)-amid
- 8-(3-Trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-phenoxy-ethyl)-amid
- 25 • 8-(2-Phenoxy-pyridine-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 8-(Naphthalin-2-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-cyclopropylmethyl-amid
- 8-(3-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 30

- 8-(2-Phenyl-butyryl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(2-cyano-ethyl)-amid
- 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-2-fluoro-benzylamid
- 5 • 8-(3-Chloro-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-(thiophen-2-ylmethyl)-amid
- (4-Benzyl-piperazin-1-yl)-[8-(2,5-Dichloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(3-Chloro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 10 • (4-Benzyl-piperidin-1-yl)-[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(4-Bromo-benzoyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 15 • 8-(4-Fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[1-(4-nitro-phenyl)-ethyl]-amid
- 4-Methyl-2-[[8-(3-trifluoromethyl-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonyl]-amino}-pentanoic säure tert-butyl ester
- [4-(4-Fluoro-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]-(8-phenylmethanesulfonyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl)-methanon
- 20 • 8-Dimethylsulfamoyl-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-[2-(ethyl-m-tolyl-amino)-ethyl]-amid
- 8-(2,5-Dimethyl-furan-3-carbonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure-benzylamid
- 25 • (4-Cycloheptyl-piperazin-1-yl)-[8-(4-fluoro-benzolsulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-yl]-methanon
- 8-(2-Benzoyloxy-acetyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure benzylamid
- 30 • *R,R*-8-(5-Chlor-thiophen-2-sulfonyl)-1-oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-3-carbonsäure (2-benzoyloxy-cyclopentyl)-amid;

sowie ihre Hydrochloride.

10. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 1-Oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I)

5

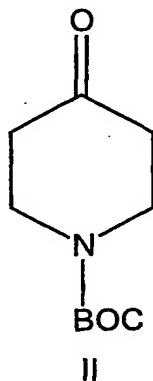


worin R^1 , R^2 und R^3 wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind,

10

dadurch gekennzeichnet, daß

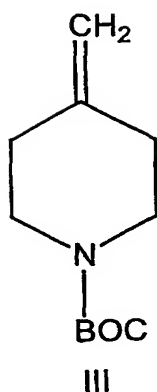
(a) die Verbindung der Formel (II)



mit einem Methylenierungsmittel, bevorzugt $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ in Gegenwart von Kalium-tert.-Butylat in THF, zu Verbindung (III)

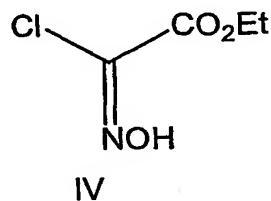
15

101

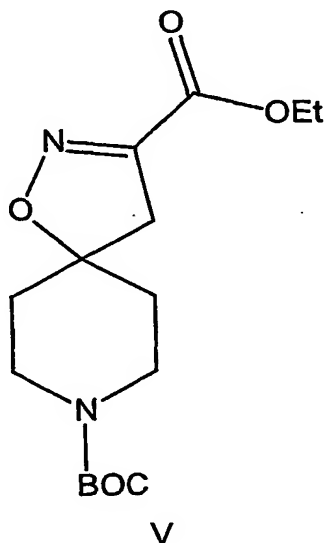


umgesetzt wird;

(b) Verbindung (III) einer Umsetzung mit Ethylchloroximidoacetat (IV)



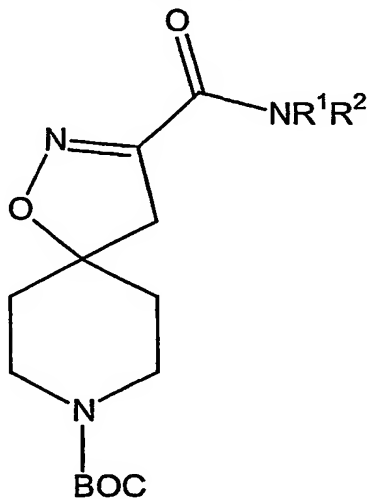
in Gegenwart einer Base, bevorzugt Natriumhydrogencarbonat oder Lithiumhydroxid, bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Methanol, Dichlormethan oder THF, unter Bildung des 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats der Formel (V)



unterworfen wird;

(c) Verbindung (V) entweder direkt oder nach vorheriger Verseifung der Carbonsäureethylesterfunktion der Verbindung (V) und

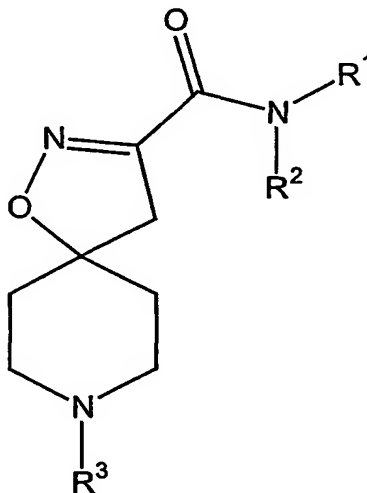
gegebenenfalls unter Aktivierung der so gebildeten Carbonsäurefunktion mit einem Amin der Formel HNR^1R^2 , worin R^1 und R^2 wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert sind, zu dem 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-Derivat der Formel (VI)



VI

umgesetzt wird;

(d) durch Entfernen der BOC-Schutzgruppe aus Verbindung (VI) Verbindung (I) mit $\text{R}^3 = \text{H}$



I

erhalten wird; und

(e) gegebenenfalls Verbindung (I) mit $\text{R}^3 = \text{H}$ mit einem Säurechlorid der Formel $\text{R}^{12}\text{SO}_2\text{Cl}$ in eine Verbindung (I) mit $\text{R}^3 = \text{SO}_2\text{R}^{12}$, worin

R^{12} wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert ist, oder mit einem Carbonsäurechlorid der Formel $R^{13}COCl$ in eine Verbindung (I) mit $R^3 = COR^{13}$, worin R^{13} wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8 definiert ist, umgewandelt wird.

5

11. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein substituiertes 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivat der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
- 10 Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate.

15

12. Verwendung mindestens eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) gemäß
- 20 Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen
- 25 oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere neuropathischem Schmerz und/oder
- 30 chronischem Schmerz, und/oder zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Migräne.

13. Verwendung mindestens eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
5 Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der
10 Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Harninkontinenz und/oder Juckreiz und/oder Tinnitus aurium und/oder Diarrhoe.
14. Verwendung mindestens eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
20 Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der
25 Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anästhesie, insbesondere Lokalanästhesie, und/oder zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Arrhythmien und/oder Ermesis und/oder kardiovaskulären Erkrankungen und/oder cerebralen Ischämien und/oder Alkoholabhängigkeit und/oder Drogenabhängigkeit
30 und/oder Medikamentenabhängigkeit und/oder Entzündungen und/oder Vertigo und/oder als Nootropikum (Neurotropikum) und/oder Muskelrelaxanz.

15. Verwendung mindestens eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-
spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) gemäß
Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren,
insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren
oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in
dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen
oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner
Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der
Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
und/oder Prophylaxe von inflammatorischen und/oder allergischen
Reaktionen und/oder Gastritis und/oder Ulcera und/oder
Depressionen und/oder Schockzuständen und/oder Narkolepsie
und/oder Epilepsie und/oder Übergewicht und/oder Asthma und/oder
Glaukom und/oder hyperkinetischem Syndrom.
16. Verwendung mindestens eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-
spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) gemäß
Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren,
insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren
oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in
dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen
oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner
Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der
Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
und/oder Prophylaxe von Antriebslosigkeit und/oder Bulimie
und/oder Anorexie und/oder Katalepsie und/oder zur Anxiolyse
und/oder zur Vigilanz- und/oder Libidosteigerung.

17. Verwendung mindestens eines substituierten 1-Oxa-2,8-diaza-
spiro[4.5]dec-2-en-derivats der allgemeinen Formel (I) gemäß
Anspruch 1 in Form seiner Racemate, seiner reinen Stereoisomeren,
insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren
oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis; in
dargestellter Form oder in Form seiner Säuren oder seiner Basen
oder in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch
verträglichen Salze, ganz besonders bevorzugt in Form seiner
Hydrochloride, oder in Form seiner Solvate, insbesondere der
Hydrate; zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
und/oder Prophylaxe von bipolaren Störungen und/oder
postmenopausalen Hitzewallungen und/oder Amyotrophischer
Lateraler Sklerose (ALS) und/oder Reflex-sympathetischer
Dystrophie (RSD) und/oder spastischer Lähmung und/oder Restless
Leg Syndrom und/oder erworbenem Nystagmus und/oder Multipler
Sklerose und/oder Morbus Parkinson und/oder Morbus Alzheimer
und/oder Morbus Huntington.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D498/10 A61K31/438 A61P29/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 073 560 A (KOVER ALEXANDER ET AL) 17 December 1991 (1991-12-17) column 4, line 47 - line 50; claim 1; example 1	1-17
A	US 3 598 828 A (CANEVARI ROGER ET AL) 10 August 1971 (1971-08-10) column 1, line 34 - line 55	1-17
A	US 3 399 192 A (GILBERT REGNIER ET AL) 27 August 1968 (1968-08-27) column 1, line 14 - line 25	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 August 2002

Date of mailing of the international search report

02/09/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06880

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5073560	A	17-12-1991	EP 0540625 A1 IE 912547 A1 PT 98390 A WO 9201690 A1	12-05-1993 29-01-1992 29-05-1992 06-02-1992
US 3598828	A	10-08-1971	CH 513912 A DE 1938505 A1 ES 369969 A1 FR 2013910 A5 GB 1227365 A	15-10-1971 29-01-1970 16-07-1971 10-04-1970 07-04-1971
US 3399192	A	27-08-1968	GB 1100281 A BE 662817 A CH 454160 A DE 1620262 A1 FR 1441575 A FR 4463 M NL 127065 C NL 6504602 A SE 307793 B	24-01-1968 21-10-1965 15-04-1968 23-03-1972 10-06-1966 25-10-1965 20-01-1969

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06880

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D498/10 A61K31/438 A61P29/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	US 5 073 560 A (KOVER ALEXANDER ET AL) 17. Dezember 1991 (1991-12-17) Spalte 4, Zeile 47 - Zeile 50; Anspruch 1; Beispiel 1	1-17
A	US 3 598 828 A (CANEVARI ROGER ET AL) 10. August 1971 (1971-08-10) Spalte 1, Zeile 34 - Zeile 55	1-17
A	US 3 399 192 A (GILBERT REGNIER ET AL) 27. August 1968 (1968-08-27) Spalte 1, Zeile 14 - Zeile 25	1-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. August 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/09/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seelmann, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06880

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5073560 A	17-12-1991	EP 0540625 A1	12-05-1993
		IE 912547 A1	29-01-1992
		PT 98390 A	29-05-1992
		WO 9201690 A1	06-02-1992
US 3598828 A	10-08-1971	CH 513912 A	15-10-1971
		DE 1938505 A1	29-01-1970
		ES 369969 A1	16-07-1971
		FR 2013910 A5	10-04-1970
		GB 1227365 A	07-04-1971
US 3399192 A	27-08-1968	GB 1100281 A	24-01-1968
		BE 662817 A	21-10-1965
		CH 454160 A	15-04-1968
		DE 1620262 A1	23-03-1972
		FR 1441575 A	10-06-1966
		FR 4463 M	
		NL 127065 C	
		NL 6504602 A	25-10-1965
		SE 307793 B	20-01-1969

Formblatt PCT/SA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000699 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 498/10,
A61K 31/438, A61P 29/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06880

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juni 2002 (21.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 30 020.4 25. Juni 2001 (25.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BUSCHMANN,
Helmut, Heinrich [DE/ES]; Carrer Est, 24, E-08950
Esplugues de Llobregat (ES). ENGLBERGER, Werner,
Günter [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE).
GERMANN, Tieno [DE/DE]; Lindenstrasse 115, 52080
Aachen (DE). HAURAND, Michael [DE/DE]; Fuchspfad
18, 52078 Aachen (DE). HENNIES, Hagen-Heinrich

[DE/DE]; Eicherscheid 56, 52152 Simmerath (DE).
MAUL, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066
Aachen (DE). SUNDERMANN, Bernd [DE/DE]; Op-
penhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE). HOLENZ, Jörg
[DE/DE]; Frankenberger Str. 8, 52066 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

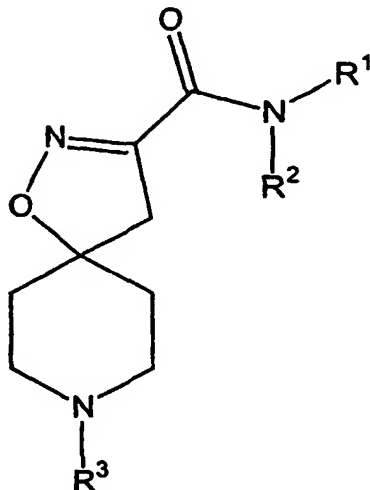
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 1-OXA-2,8-DIAZA-SPIRO[4,5]DEC-2-ENE DERIVATIVES AS MEDICAMENTS FOR THE
TREATMENT OF PAIN

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 1-OXA-2,8-DIAZA-SPIRO[4,5]DEC-2-EN-DERIVATE ALS ARZNEIMITTEL GEGEN
SCHMERZ



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted
1-oxa-2,8-diaza-spiro[4,5]dec-2-ene derivatives of
general formula (I), method for production thereof,
use thereof for production of medicaments and
medicaments comprising said compounds.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende
Erfindung betrifft substituierte 1-Oxa-2,8-diaza-
spiro[4,5]dec-en-derivate der allgemeinen Formel
(I) sowie Verfahren zu deren Herstellung, deren
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und
Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.

WO 03/000699 A1



- (48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 20. November 2003
- (15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 47/2003 vom 20. November 2003,
Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.